

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

1936-1937. — N° 65

CANCER EXPÉRIMENTAL
DES
CARBURES SYNTHÉTIQUES
CANCÉRIGÈNES

Travail du Centre de lutte contre le cancer de Bordeaux et du Sud-Ouest

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le lundi 21 décembre 1936

PAR

Charles-Louis-Georges BENELLI

Élève du Service de Santé de la Marine

Interne des Hôpitaux

Lauréat de la Faculté et des Hôpitaux

Né à BASTIA (Corse), le 1^{er} septembre 1913

Examineurs de la Thèse	}	MM. SABRAZES, professeur	Président.
		GUYOT, professeur	Juges.
		RÉCHOU, professeur	
		DE GRAILLY, agrégé	

BORDEAUX

IMPRIMERIE-LIBRAIRIE DELMAS

6, Place Saint-Christoly

1936



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546617_0037

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

1936-1937. — N° 65

CANCER EXPÉRIMENTAL
DES
CARBURES SYNTHÉTIQUES
CANCÉRIGÈNES

Travail du Centre de lutte contre le cancer de Bordeaux et du Sud-Ouest

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le lundi 21 décembre 1936

PAR

Charles-Louis-Georges BENELLI

Élève du Service de Santé de la Marine

Interne des Hôpitaux

Lauréat de la Faculté et des Hôpitaux

Né à BASTIA (Corse), le 1^{er} septembre 1913

Examineurs de la Thèse	{	MM. SABRAZÈS, professeur	Président.
		GUYOT, professeur	Juges.
		RÉCHOU, professeur	
		DE GRAILLY, agrégé	

BORDEAUX

IMPRIMERIE-LIBRAIRIE DELMAS

6, Place Saint-Christoly

1936

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE BORDEAUX

DOYEN : M. MAURIAC.

ASSESEUR : M. LABAT.

DOYEN HONORAIRE : M. C. SIGALAS.

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. POUSSON, MOURE, RIVIÈRE, BARTHE, DENIGÈS, BEILLE,
CASSAËT, CHAVANNAZ, PACHON.

PROFESSEURS :

	MM.		MM.
Clinique médicale.....	MAURIAC.	Zoologie et parasitologie.....	MANDOUL.
id.....	DUPÉRIÉ.	Médecine expérimentale.....	AUBERTIN.
Clinique chirurgicale.....	BÉGOUIN.	Clinique ophtalmologique.....	TEULIÈRES.
Clinique chirurgicale et gynécologique.....	GUYOT.	Clinique chirurg. infantile et orthopédie.....	ROCHER.
Pathologie et thérapeutique générales.....	CARLES.	Clinique méd. des maladies des enfants.....	CRUCHET.
Clinique d'accouchements.....	ANDÉRODAS.	Chimie biologique et médicale.....	DELAUNAY.
Anatomie pathol. et microscopie clinique.....	SABRAZES.	Physique médicale et pharmaceutique.....	C. SIGALAS.
Anatomie.....	VILLEMIN.	Médec. co oniale et clin. des mal. exotiques.....	BONNIN.
Anatomie générale et histologie.....	G. DUBREUIL.	Clinique des malad. cutanées et syphilitiques.....	PETGES.
Hygiène.....	LEUBET.	Clinique des maladies des voies urinaires.....	DUVERGEY.
Médecine légale et déontologie.....	LANDE.	Clinique des malad. nerveuses et mentales.....	ABADIE.
Electroradiologie et clin. d'électricité médic.....	BÉCHOU.	Clinique d'oto-rhino-laryngologie.....	PORTMANN.
Chimie.....	CHELLE.	Toxicologie et hygiène appliquée.....	LABAT.
Botanique et matière médicale.....	GOLSE.	Hydrologie thérapeutique et climatologie.....	GREYX.
Pharmacie.....	DUPOUY.	Clinique dentaire.....	DUBECQ.

MM. LACOSTE (Histologie). PERY (Obstétrique). PERRENS (Maladies mentales). PAPIN (Chirurgie générale).

R SIGALAS (Parasitologie et sciences naturelles). JEANNENEY (Chirurgie générale).

AGRÉGÉS EN EXERCICE :

	MM.		MM.
Anatomie.....	N.	Chir. gin générale.....	MASSÉ.
id.....	DUFOUR.	id.....	DARGET.
Physiologie.....	FABRE.	Obstétrique.....	RIVIÈRE.
Médecine générale.....	PIÉCHAUD.	Ophtalmologie.....	BEAUVIEUX.
id.....	DELMAS-MARSALET.	Oto-rhino-laryngologie.....	DESPONS.
id.....	DE GRAILLY.	Dermatologie et syphiligraphie.....	JOULIA.
id.....	FONTAN.	Physique médicale.....	WANGERMEZ.
id.....	BROUSTET.	Chimie générale pharmaceut. et toxicologie.....	VITTE.
id.....	DERVILLE.		

COURS COMPLÉMENTAIRES :

	MM.		MM.
Physiologie.....	FABRE.	Physique médicale et pharmaceut que.....	WANGERMEZ.
Médecine opératoire.....	PAPIN.	Médecine légale.....	DERVILLE.
Accouchements.....	RIVIÈRE.	Urologie.....	DARGET.
Pathologie médicale.....	DELMAS-MARSALET.	Botanique.....	GIBARD.
Médecine vétérinaire.....	FAUGÈRE.	Ca tériologie.....	MOUREAU.
Pharmacie chimique.....	VITTE.	Législation pharmaceutique.....	POPLAWSKI.
Zoologie et parasitologie.....	R. SIGALAS.		

Ophtalmologie..... MM. CABANNES (en congé).

Orthopédie chez l'adulte, pour les accidentés du travail, les mutilés de guerre et les infirmes.

N.

Le Secrétaire de la Faculté : ROUGERIE.

Par délibération du 5 août 1879, la Faculté a arrêté que les opinions émises dans les Thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle entend ne leur donner ni approbation ni improbation.



A MON PERE — A MA MERE

Que j'unis dans une même tendresse,
j'offre ce modeste travail en témoignage
de gratitude, de respect et de dévouement.

A MON FRERE — A MES SŒURS

MEIS ET AMICIS

AU DOCTEUR GEOFFROY FRANCESCHI

Médecin de la Marine.

A MES CAMARADES DE L'ECOLE DE SANTE NAVALE

A MES CAMARADES DE L'INTERNAT

A MES MAITRES DE LA FACULTE ET DES HOPITAUX

Stage (1932-1933) :

MONSIEUR LE PROFESSEUR J. CARLES

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ LOUBAT

Externat (1934) :

MONSIEUR LE PROFESSEUR G. CHAVANNAZ

MONSIEUR LE PROFESSEUR J. GUYOT

Internat provisoire (1935) :

MONSIEUR LE PROFESSEUR M. TEULIERES

MONSIEUR LE DOCTEUR PHILIP

Internat (1936) :

MONSIEUR LE DOCTEUR DENIS

MONSIEUR LE PROFESSEUR J. GUYOT

Qu'ils trouvent ici l'expression de notre
respectueuse et sincère gratitude pour
l'enseignement que nous avons reçu
d'eux.

MONSIEUR LE MÉDECIN EN CHEF FERRET

*Sous-Directeur de l'Ecole Principale du Service de Santé
de la Marine et des Troupes coloniales,
Officier de la Légion d'honneur,
Officier de l'Instruction publique.*

A MONSIEUR LE MÉDECIN EN CHEF BRUN

*Ancien Sous-Directeur de l'Ecole Principale
du Service de Santé de la Marine et des Troupes coloniales,
Officier de la Légion d'honneur,
Décoré de la Croix de guerre,
Officier de l'Instruction publique.*

A MES PROFESSEURS DE L'ECOLE DE SANTE NAVALE

A MONSIEUR LE DOCTEUR ANDRE

*Médecin de 1^{re} classe de la Marine,
Médecin des Hôpitaux de la Marine,
Professeur à l'Ecole Principale du Service de santé de la Marine.*

Nous le remercions de la bienveillance
qu'il a bien voulu témoigner à notre
égard et des conseils qu'il n'a cessé de
nous donner dans nos quatre années
d'école.

A MONSIEUR LE MÉDECIN GÉNÉRAL CAZAMIAN

*Directeur de l'Ecole Principale du Service de Santé
de la Marine et des Troupes coloniales,
Officier de la Légion d'honneur,
Officier du Mérite maritime,
Officier de l'Instruction publique.*

A MONSIEUR LE DOCTEUR BIDEAU

*Médecin Principal de la Marine,
Professeur agrégé de la Marine,
Professeur à l'Ecole Principale du Service de santé de la Marine,
Chevalier de la Légion d'honneur.*

Vous nous avez toujours réservé l'accueil le plus simple et le plus bienveillant. Vous n'avez jamais hésité à dépenser pour nous votre temps et votre activité : nous ne saurions assez vous remercier pour tant de sollicitude, et nous vous assurons de notre entier dévouement.

A MON MAÎTRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR J. SABRAZES

*Professeur d'Anatomie pathologique et Microscopie clinique,
Membre associé de l'Académie de Médecine,
Médecin-chef du Service de contagieux à l'Hôpital d'isolement,
Membre correspondant de l'Institut,
Chevalier de la Légion d'honneur,
Officier de l'Instruction publique.*

MON CHER MAÎTRE,

Je voudrais que ce travail représente
le modeste témoignage de ma reconnaissance
et de mon admiration.

AVANT-PROPOS

Ce travail a été exécuté au Centre anticancéreux sous la direction de M. le Professeur Sabrazès et de M. le Docteur Bideau.

Qu'il nous soit permis de remercier M. le Professeur Sabrazès de nous l'avoir confié. M. le Professeur Sabrazès a tenu à voir lui-même les différentes pièces histologiques et c'est sur ses indications que la description des tumeurs a été rédigée.

M. le Docteur Bideau a droit à toute notre reconnaissance. Il nous a apporté l'appui de son inlassable activité et de son expérience du laboratoire : son aide a été constante et a porté uniformément sur tous les points : expérimentation, histologie, bibliographie. Il a enfin contribué largement à illustrer le texte en dessinant les coupes que la photographie aurait mal rendues. Qu'il trouve ici l'expression de nos remerciements les plus sincères.

Nous exprimons toute notre gratitude à M. le Professeur Réchou, directeur du Centre anticancéreux, qui nous a ouvert le laboratoire du Centre et a mis à notre disposition les ouvrages et publications de sa bibliothèque personnelle. Nous remercions, enfin, toutes les personnes qui ont pris une part à la réalisation de ce travail.

CANCER EXPÉRIMENTAL

DES

CARBURES SYNTHÉTIQUES

CANCÉRIGÈNES

INTRODUCTION

L'étude expérimentale du cancer est basée sur deux méthodes différentes.

La plus ancienne est celle des greffes. Par l'inclusion d'un fragment de tumeur sous la peau d'un animal on peut lui donner un cancer. On espère ainsi saisir les modifications humorales ou organiques qui président à la genèse du cancer. Cette méthode connut longtemps des échecs par ignorance de lois fondamentales telles que la loi d'identité des races. Les premiers résultats nets sont dus à Moreau et Hanau (1889 et 1894). En réalité la greffe, véritable culture de tissu *in vivo*, n'est qu'un procédé bien imparfait et les recherches des cancérologues s'orientèrent bientôt vers les *agents cancérigènes*.

Les différentes techniques relèvent d'hypothèses pathogéniques : inclusion de tissus embryonnaires irrités chimiquement (théorie dysembryoblastique); inoculation de parasites ou de cultures microbiennes (théorie microbienne ou parasitaire); agent physique (théorie irritative) ou chimique (théorie

métabolique). Cette dernière méthode, basée sur l'observation des cancers professionnels, a connu le plus grand développement. Actuellement sont connus des agents cancérogènes extrêmement puissants, reliés d'ailleurs à tout un groupe de produits biologiques naturels. C'est à l'étude de ces agents chimiques que nous consacrerons cette étude. Dans ce travail nous envisagerons successivement :

- La découverte des carbures synthétiques;
 - Les résultats obtenus par les auteurs qui nous ont précédé, et par nous-même;
 - Les relations biologiques des carbures.
-

HISTORIQUE

DECOUVERTE DES CARBURES CANCERIGENES

Depuis longtemps déjà des faits cliniques avaient fait naître l'hypothèse de l'existence de principes chimiques cancérigènes. Il était établi, en effet, que certaines professions exposaient particulièrement au cancer : cancer du poulmon des mineurs de Schneeberg; cancers des industries arsenicales (hypothèse de Hutchinson (1887). On avait surtout remarqué la fréquence des cancers chez les ouvriers manipulant les produits de chauffage, de carbonisation ou de distillation des matières organiques : cancer des ramoneurs au niveau de la région scrotale, cancer de l'aniline (vessie), cancer des paraffineurs, cancer des raffineurs de pétrole, cancer du goudron et de ses dérivés. Sur cette observation repose l'étude expérimentale du cancer du goudron.

Hanau, dès 1889, détermine sur le rat des lésions de dermite chronique en le badigeonnant avec du goudron. Cazin, en 1894, obtient des proliférations atypiques temporaires de l'oreille du chien en se servant d'un mélange de lanoline et de coaltar. Bayon, en 1912, provoque des réaction épithéliales par injection dans l'oreille du lapin de goudron d'une usine à gaz. Haya, en 1913, s'efforce de cancériser le lapin en lui appliquant de la suie sur le scrotum et les oreilles. Yamagiwa et Itchikawa abordèrent le problème en 1913, décidés à poursuivre leurs expériences « pendant le nombre d'années qui serait nécessaire ». Ils obtinrent, en 1914, le premier

cas de cancer expérimental par le goudron. Ces premières expériences, portant sur 200 lapins, donnèrent 12 résultats positifs, dont 3 avec métastases dans les ganglions de la base de l'oreille et 1 avec envahissement de la glande sous-maxillaire.

En 1918, Tsutsui a 16 épithéliomas et 1 sarcome sur 35 souris. En 1920, Fibiger et Bang introduisent la méthode en Europe : depuis, les résultats des auteurs japonais furent confirmés par les laboratoires du monde entier. Le problème était loin d'être résolu, car les goudrons sont de constitution chimique extrêmement complexe et la recherche du constituant actif s'avéra très difficile.

En 1919, Bayet et Slosse émettaient l'opinion que l'As, impureté du goudron, était responsable du cancer des goudronneurs. Les travaux de Fibiger et Bang, qui trouvèrent dans le goudron des proportions infimes d'As (3 mg. par kilo), les recherches de Leitch, de Coulon, Simoes Raposo, Kennaway, établirent que l'As ne jouait aucun rôle dans le cancer expérimental du goudron et qu'il fallait chercher parmi les constituants propres du goudron l'agent cancérogène actif.

Trois étapes ont été successivement parcourues.

1° Bloch et Dreyfus, en 1921, donnent de ces substances actives les caractéristiques suivantes : *elles distillent entre 370° et 440°, sont solubles dans le benzène, neutres, non azotées, et forment un picrate stable.*

2° Kennaway établit que ce produit prend naissance dans la pyrogénéation de la houille ou du bois à une température élevée : 850° environ (le goudron de ville, fait à 450°, est inactif, de même d'ailleurs que le goudron de haut fourneau, fait à 1.300 ou 1.400°). Portant à ces températures optima de 800 à 850° des carbures d'hydrogène et diverses substances organiques, Kennaway obtient des résultats intéressants : en 1924, la pyrolyse à 820° dans un courant d'hydrogène de l'isoprène lui donne un goudron actif : 60 p. 100 de résul-

tats positifs. *Ce goudron ne contenant que du C et de l'H, il était logique de penser que le produit actif était un carbure d'hydrogène.*

Kennaway traita ensuite de l'acétylène, de l'isoprène, du pétrole californien, du charbon, de la peau humaine, des levures, du cholestérol. Twort et Fulton chauffèrent du pinène et de la térébenthine.

En réalité, ces réactions de pyrogénéation donnent naissance à un nombre considérable de carbures, et il était difficile de définir exactement le composé cancérigène. Kennaway, Twort et Fulton essayèrent de très nombreux carbures constituants du goudron bouillant au-dessus de 270°. Aucun ne donna de résultats positifs. Seul, le chrysène donna 1 cas positif, mais il semble qu'il s'agisse là d'une impureté, car ces résultats n'ont pas été confirmés (Schürch et Wintertein, 1935).

3° Hieger, en 1930, chercha une propriété physique commune aux substances cancérigènes qui permit de limiter les recherches :

« Les spectres de fluorescence des nombreuses substances cancérigènes montrent les mêmes bandes à des longueurs d'onde de 4.000, 4.180 et 4.400 angstroms. Ces bandes sont remarquablement semblables à celles du spectre de fluorescence du 1.2-benzoanthracène, sauf leur longueur d'onde absolue. Une étude des spectres de fluorescence d'un grand nombre d'hydrocarbures aromatiques à noyaux condensés montre que le spectre est caractéristique pour les dérivés étroitement liés d'un hydrocarbure : les spectres d'absorption dans l'ultra-violet indiquent, aussi loin que les expériences aient été poussées, une connexion entre une fraction cancérigène et le 1.2-benzoanthracène. » La fraction fortement cancérigène était un mélange de substances à point d'ébullition élevé obtenu en faisant distiller à 260°-320° sous 14 millimètres de Hg de la tétraline en présence de chlorure d'aluminium. C'est ce mélange, ou mélange de Schroeter, qui servit de témoin pour les essais ultérieurs.

La voie était désormais tracée. De tous les hydrocarbures condensés à point d'ébullition élevé, l'étude porta particulièrement sur les hydrocarbures présentant le spectre de Hieger, et particulièrement sur les dérivés de 1.2-benzoanthracène. On essaya tout d'abord le 1.2-7.8-dibenzoanthracène, que Clar avait synthétisé en 1929. Les premiers résultats furent publiés par Kennaway en 1930; de 1930 à 1933, Cook et ses collaborateurs étudiaient chimiquement les dérivés du 1.2-benzoanthracène : ils établissaient que le 1.2-7.8-dibenzoanthracène était, en réalité, le 1.2-5.6-dibenzoanthracène et faisaient de nombreuses expériences de contrôle. En 1933, Hieger, Cook et Hewett isolaient du goudron et synthétisaient un nouveau carbure pentacyclique : le 1.2-benzopyrène environ 2 fois plus actif que le 1.2-5.6-dibenzoanthracène.

En 1933, Cook et Dodds établissaient les relations existant entre les acides biliaires, le cholestérol, les composés oestrogènes et les carbures cancérigènes : Ces différents corps possèdent tous le noyau phenanthrène. Cook, dès 1933, donnait la formule d'un carbure X qu'il disait pouvoir être obtenu à partir du déhydronorcholène, découvert par Wieland et Dane. En 1934, ce carbure, auquel on donne le nom de méthylcholanthrène, était préparé par Cook et Haslewood d'une part, par Wieland et Dane de l'autre. Son activité cancérigène est grande, au moins aussi grande que celle du benzopyrène. En 1935, Fieser et Seligman faisaient la synthèse de ce corps.

Depuis la découverte des auteurs japonais, le cadre du cancer du goudron s'est singulièrement élargi, posant des problèmes biochimiques du plus grand intérêt.

II

ETUDE CHIMIQUE DES HYDROCARBURES CANCERIGENES

1. — En 1929, Clar synthétisait le 1.2-7.8-dibenzoanthracène, qui, entre les mains de Kennaway, devait donner, en 1930, 4 cas de tumeur sur 10 souris.

En 1931, Cook et ses collaborateurs établissaient que le produit obtenu par Clar était, en réalité, le 1.2-5.6-dibenzoanthracène. La synthèse de ce corps se fait à partir de la (2 méthyl-1.1'-dinaphtylcétone) (I), qui, par pyrolyse, donnait, selon Clar, le 1.2-7.8-dibenzoanthracène. Cook montra que sous l'action de la chaleur il se fait une isomérisation de (I) donnant la (2-méthyl-1.2'-dinaphtylcétone) (III), laquelle, à son tour, donne le 1.2-5.6-dibenzoanthracène. Le schéma de la réaction est le suivant :

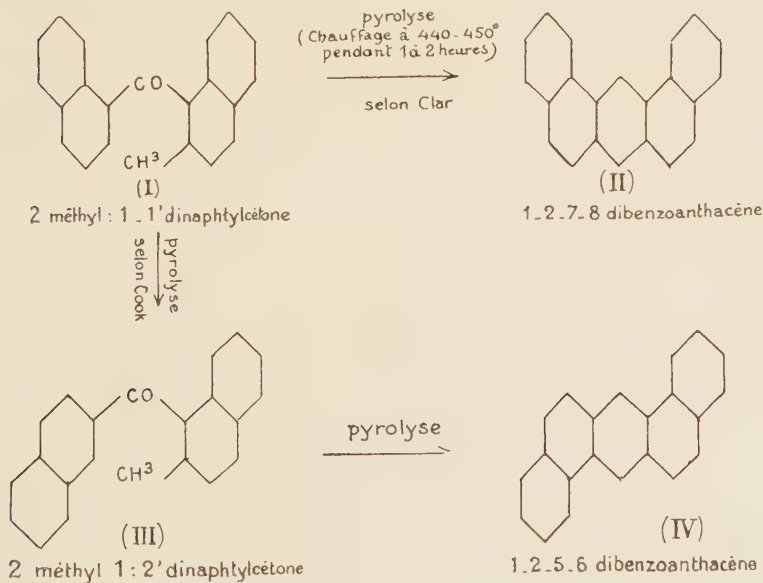


FIG. 1. — Synthèse du 1.2-5.6-dibenzoanthracène.

Le produit obtenu était jaune. Or, il paraissait à Cook qu'une telle substance devait être incolore. Il attribua cette coloration à une impureté qu'il s'efforça d'éliminer. Agitant la solution toluénique froide du carbure (IV) en présence d'acide sulfurique concentré, il obtint des cristaux incolores. On peut également obtenir la purification en traitant (IV) par l'anhydride maléique : l'impureté forme un composé d'addition soluble dans des alcalis. Il s'agit, sans doute, du 2'.3'-naphta-2.3-phénanthrène, d'ailleurs totalement inactif du point de vue cancérigène.

A l'étude du 1.2-5.6-dibenzoanthracène peuvent être rattachés deux groupes de produits :

1° Le 1.2-5.6-dibenzoanthracène est un dérivé du 1.2-benzoanthracène : il était par conséquent intéressant d'étudier ce radical et tous ses dérivés.

2° Les dérivés propres du 1.2-5.6-dibenzoanthracène par substitution ou par accroissement de la complexité moléculaire.

1° Le 1.2-benzoanthracène n'est pas lui-même cancérigène. On opéra des substitutions sur les différents atomes de carbone de sa formule :

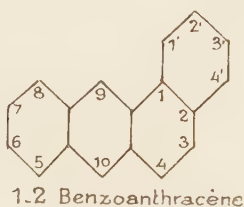


FIG. 2.

« De ces recherches, il résulte que le 1.2-benzoanthracène contient en puissance la propriété cancérigène, qui est dévolue par des substitutions se faisant en certaines positions. » Les substitutions portant sur les atomes de carbone 5 et 6 ou les 2 à la fois donnent des produits cancérigènes, les substitutions portant ailleurs donnant des produits inactifs.

C'est ainsi que parmi les dérivés du 1.2-benzoanthracène sont cancérigènes (d'après Barry, Cook, Kennaway, etc.) :

- 5-méthyl-1.2-benzoanthracène, 7 tumeurs sur 10 souris;
- 6-méthyl-1.2-benzoanthracène, 3 tumeurs sur 10 souris;
- 5.6-diméthyl-1.2-benzoanthracène, 16 tumeurs sur 20 souris;
- 6-isopropyl-1.2-benzoanthracène, 6 tumeurs sur 10 souris;
- 6.7-cyclopenteno-1.2-benzoanthracène, 7 tumeurs sur 10 souris;
- 5.6-cyclopenteno-1.2-benzoanthracène, 19 tumeurs sur 40 souris;
- 6.7-cyclopenteno-1.2-benzoanthracène, 7 tumeurs sur 10 souris.

A ceux-ci il faut ajouter les dérivés du 1.2-benzoanthracène par addition de noyaux benzéniques tels que le 1.2-B.P. et le 1.2-5.6-dibenzoanthracène. Au total, sur 69 composés reliés au 1.2-benzoanthracène, 25 se sont révélés cancérigènes : tous possèdent des liaisons sur les atomes de carbone signalés tout à l'heure. Par ailleurs, si l'on ajoute à certains composés un radical méthyl en position 2' ou 3', on peut leur faire perdre leur activité cancérigène. Il en est ainsi du 6-méthyl-1.2-benzoanthracène, dont le pouvoir cancérigène est faible. Si on lui adjoint un autre groupe méthyl en position 2' ou 3', on lui fait perdre complètement cette propriété. Ces atomes de carbone auraient donc un pouvoir de sens négatif.

De cet ensemble de faits il résulte que la structure moléculaire joue un grand rôle dans les propriétés biologiques des carbures.

2° Le 1.2-5.6-dibenzoanthracène étant cancérigène, il était curieux de savoir si cette propriété appartenait en propre au radical, c'est-à-dire si le fait pour une substance de posséder le radical 1.2-5.6-dibenzoanthracène suffisait à lui assurer le pouvoir cancérigène. D'après ce que nous venons de voir, il était permis de penser qu'il ne devait pas en être ainsi, et l'expérience confirma le raisonnement : Cook prépara et étudia les dérivés du 1.2-5.6-dibenzoanthracène, que l'on peut classer en deux groupes :

1° Les dérivés par augmentation de la complexité moléculaire par addition d'un noyau benzénique à la formule;

2° Les dérivés de substitution, remplacement d'un H par un groupement alkylique ou un noyau saturé.

Parmi les premiers, aucun ne s'est révélé cancérigène.

Parmi les seconds, l'addition d'un noyau pentagonal en position 2, 3, 4' respecte, tout en la diminuant, la propriété cancérigène. Le produit obtenu est en effet le phénanthra-acénaphène, qui donna 2 tumeurs sur 10 souris. Il en est de même de l'addition d'un groupement alkylique : le 4-méthyl-1.2-5.6-dibenzoanthracène donne 5 tumeurs sur 10 souris.

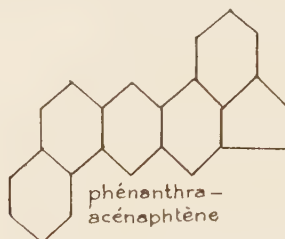


FIG. 3.

L'étude de ces dérivés a permis à Cook de faire sur la valeur des différents atomes de carbone de la molécule du 1.2-5.6-dibenzoanthracène des constatations analogues à celles que nous avons exposées pour le 1.2-benzoanthracène.

Parmi les 10 atomes de carbone du noyau anthracénique du 1.2-5.6-dibenzoanthracène, il en est 2 qui jouent un rôle particulier : ce sont les C-9 et 10, que Cook appelle les « méso-positions ». Cook a trouvé que toute modification de la structure moléculaire portant sur les méso-positions entraînait une nette diminution du pouvoir cancérigène : c'est ainsi que le 9.10-di-n-butyl-1.2-5.6-dibenzoanthracène donne une seule tumeur sur 10 souris. On sait que les atomes de carbone des « méso-positions » sont facilement oxydables, que les produits cancérigènes sont très sensibles à l'action des oxydants. De là on a déduit que les agents cancérigènes agissaient en troublant les processus normaux d'oxydation du métabolisme cellulaire. Cependant, nombreux sont les corps

facilement oxydables qui ne sont pas cancérigènes. Les recherches effectuées dans ce sens par Boyland, par Pourbaix, n'ont abouti à aucun résultat précis.

A l'étude de ces dérivés par substitution en méso-position est liée l'étude des dérivés de l'acridine : il était en effet curieux de savoir quel effet produirait le remplacement d'un ou des 2 atomes de C des méso-positions par un ou 2 atomes d'un autre corps, en l'espèce l'azote.

Le remplacement d'un seul atome de C, comme cela se passe dans le 1.2-5.6-dibenzacridine ou le 3.4-5.6-dibenzacridine conserve l'activité cancérigène.

Le remplacement des 2 atomes de C, comme il se trouve dans le 1.2-5.6-dibenzophénazine, fait disparaître cette propriété.

La formule de ces corps est la suivante :

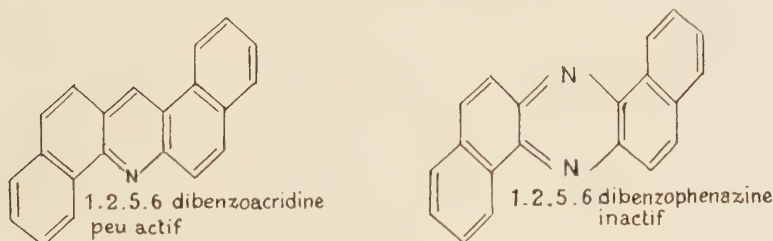


FIG. 4.

Un dernier effort a été tenté par les chimistes anglais : ils ont essayé d'obtenir des produits solubles dans l'eau, dont l'emploi en injection intraveineuse présenterait un intérêt considérable. Ils s'adressèrent pour cela à des dérivés sodi-

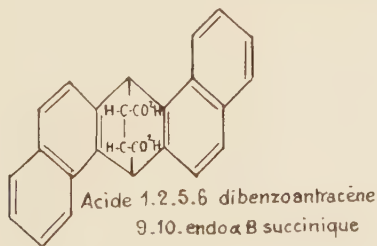


FIG. 5.

ques de ces carbures. Ils préparèrent tout d'abord les sels sodiques des acides disulfoniques du 1.2-5.6-dibenzoanthracène, mais ceux-ci étaient inactifs en injection sous-cutanée. Ils obtinrent, enfin, le sel sodique de l'acide 1.2-5.6-dibenzoanthracène-9.10-endo- α - β -succinique, qui, en injection sous-cutanée, donne 6 tumeurs sur 40 souris. La question est encore à l'étude.

II. — Parmi les corps dérivés du 1.2-benzoanthracène, se trouve le 1.2-benzopyrène des auteurs anglais, ou 3.4-benzopyrène des auteurs allemands. L'importance de ce corps est telle qu'il mérite une étude spéciale. Cook, Hieger et Hewett l'ont isolé du goudron et synthétisé en 1933 (*Journ. of chem. Soc.*, 1933, p. 395).

Dans une première série d'expériences, Hieger réussit à isoler du brai, par distillations successives, un produit cristallisable très cancérigène fondant à 160°, mais ce produit n'était pas pur. Hewett, Cook et Hieger utilisèrent alors la propriété des produits cancérigènes du goudron de donner un picrate stable et de distiller à certaines températures, propriétés que Bloch et Dreyfus avaient déjà signalées en 1921. Ils traitèrent 2 tonnes de brai par distillation, firent un extrait alcoolique du distillat passant entre 500 et 510° et distillèrent à nouveau cet extrait sous une pression de 3 à 5 milligrammes de Hg. La fraction passant entre 260 et 270° est dissoute dans le benzène et refroidie : il se dépose alors du benzocarbazol brut. La solution restante est agitée avec du SO_4H_2 à 5 p. 100. Celui-ci déplace les substances basiques. On distille à nouveau la solution. Le résidu est dissous dans l'acide acétique chaud, puis refroidi : il se dépose alors du chrysène brut. La solution restante est traitée par l'acide picrique et abandonne le picrate du 3.4-benzopyrène. La liqueur restante est agitée avec une solution de carbonate de Na. On distille sous une pression de 3 millimètres. Le distillat est cristallisé trois fois dans un mélange chaud de benzène et d'alcool : il se dépose alors des cristaux de 1.2-benzo-

pyrène brut. Après quelques semaines, il se dépose de la solution restante du pyrène brut.

De la fraction du goudron qui a donné le chrysène on peut retirer le 1.2-benzoanthracène en utilisant la propriété de ce corps de donner un composé d'addition acide avec l'anhydride maléique. Le 1.2-benzoanthracène n'est pas lui-même cancérigène, mais est à l'origine d'un groupe important de produits que nous venons d'étudier.

Dans une deuxième série d'expériences, les auteurs anglais préparèrent synthétiquement le 1.2-benzopyrène. La technique a été améliorée plus tard par Schürch et Winterstein, ainsi que par Fieser. Pour cette synthèse, on part de la variété asymétrique du pyrène (I), que l'on condense avec l'anhydride succinique en présence du chlorure d'Al anhydre en solution nitrobenzolée; on obtient ainsi l'acide β -3-pyrénil propionique (II). Le sel sodique de cet acide donne par chauffage avec le zinc et l'ammoniaque l'acide γ -3-pyrénil butyrique (III). Celui-ci, chauffé à 125-130° avec le tétrachlorure d'étain, fournit le 4'ceto-1'.2'.3'.4"-tétrahydro-1.2-benzopyrène (IV), qui, chauffé avec du sélénium à 320°-340°, donne le 1.2-benzopyrène. Le schéma de la synthèse est donné par la formule suivante :

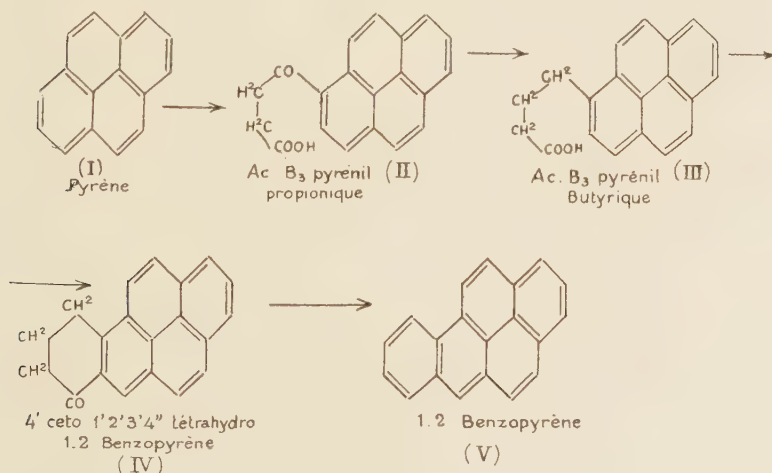


FIG. 6. — Synthèse du 1.2-benzopyrène.

Ce produit est constitué par de fines aiguilles jaune verdâtre fondant à 175°S-176°S, soluble dans le benzène et les corps gras. Les auteurs anglais lui avaient attribué, au début, un spectre d'absorption analogue à celui décrit par Hieger. Des recherches ultérieures, il résulte que ce spectre est variable suivant les solutions. Les bandes d'absorption s'éloignent vers les fortes longueurs d'onde quand le titre de la solution s'élève; au titre de 0 g. 2 par litre, on a trois bandes à 4.175, 4.300, 4.750 angstroms. En aucun cas on ne trouve de bandes à 4.000, 4.180, 4.400 angstroms. D'autre part, il semble improbable à C. Sannié que l'on puisse suivre le sort de ce produit dans l'organisme grâce à l'étude du spectre (*Bioch. journ.*, avril 1936). Ce n'est pas l'avis de Mayneord et Roë, qui concluent de leurs expériences à l'utilisation du spectre de fluorescence pour la mise en évidence du 1.2-benzopyrène.

III. — Il nous reste à étudier la classe des carbures d'hydrogène reliés aux produits biologiques.

En 1933, Cook préparait synthétiquement le 1.2-cyclopentenophénanthrène pour le comparer avec un carbure C18 H36 obtenu par déshydrogénation du cholestérol à l'aide du Sélénium. La même année, dans une communication à la Royal Society, il faisait entrevoir la découverte d'un carbure dont il établissait la formule probable. En 1934, il décrivait l'obtention du méthylcholanthrène à partir de l'acide déoxycholique. Voici la préparation de ce produit telle qu'elle a été donnée par Fieser et Seligman, dans le *Journal de la Société de chimie américaine*, en 1935.

L'acide cholique est oxydé en présence d'anhydride chromique dans l'acide acétique à 40° pendant deux heures et demie à trois heures : on obtient l'acide déhydrocholique. Celui-ci, par réduction, donne l'acide 3.7-dihydroxy-1.2-cétocolanique, que l'on soumet à la pyrolyse, pendant une heure, à 260°, et, pendant huit à neuf heures, à 320°. On distille alors dans le vide. Le distillat visqueux, qui contient

sans doute un mélange de norcholatrène, est chauffé avec du sélénium pendant quarante-huit heures. Après extraction au benzène et purification par picrate, on obtient le méthylcholanthrène. Celui-ci se présente en aiguilles jaune pâle fondant à 178°S-179°. Le schéma de la réaction, qui consiste essentiellement en une déshydrogénation avec cyclisation d'une chaîne aliphatique est le suivant :

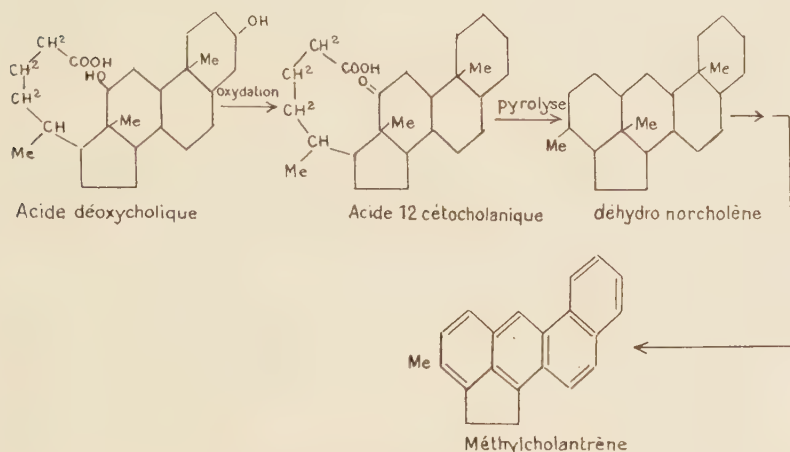


Fig. 7. — Obtention du méthylcholanthrène à partir de l'acide déoxycholique.

Ainsi, par une série de réactions relativement simples et que l'organisme est capable d'effectuer : oxydation et déshydrogénation, réduction et cyclisation, on passe d'un produit biologique normal à un produit hautement cancérigène : dès à présent, il est permis de noter toute la portée d'une pareille constatation.

La synthèse du méthylcholanthrène a été publiée par Fieser et Seligman dans le *Journal de la Société de chimie américaine*. Ces auteurs font réagir du bromotoluène sur du trioxyméthylène, pendant huit heures, en présence de chlorure de Zn et d'Al anhydre, dans un courant d'hydrogène. On obtient un liquide visqueux, mélange des deux isomères dichlorométhylés du bromotoluène (I et II). I réagissant avec le malonate d'éthyle de benzylhalide et le sodium pen-

dant deux heures au bain-marie, puis refroidi et traité par HCl, qui précipite le sodium, donne un éther de l'acide malonique, dont on extrait l'acide correspondant par l'action d'une solution chaude d'octohydrate d'hydroxide de baryum. On obtient l'acide 2-bromo-3-méthylbenzol malonique sous forme d'amas de longues aiguilles. En réalité, cet acide est le moins soluble et le plus abondant des isomères du mélange obtenu. Ce mélange est soumis à la décarboxylation par ébullition durant quatre heures : il se forme une huile visqueuse à température de la salle : l'acide méthylbromophénylpropionique. Celui-ci subit une cyclisation qui donne le 4-bromo-méthylhydrindène. Celle-ci, par la réaction de Grignard, qui consiste à faire réagir le produit précédent sur le chlorure de naphtyl en présence de Mg dans une atmosphère d'Az à 50°, aboutit à la 4 (β -naphtyl)-7-méthylhydrindène, qui se transforme par pyrolyse à 400° en méthylcholanthrène. Le taux d'obtention est de 25 p. 100 du 4-bromo-7-méthylhydrindène utilisé. Le schéma de la synthèse est donné par les formules suivantes :

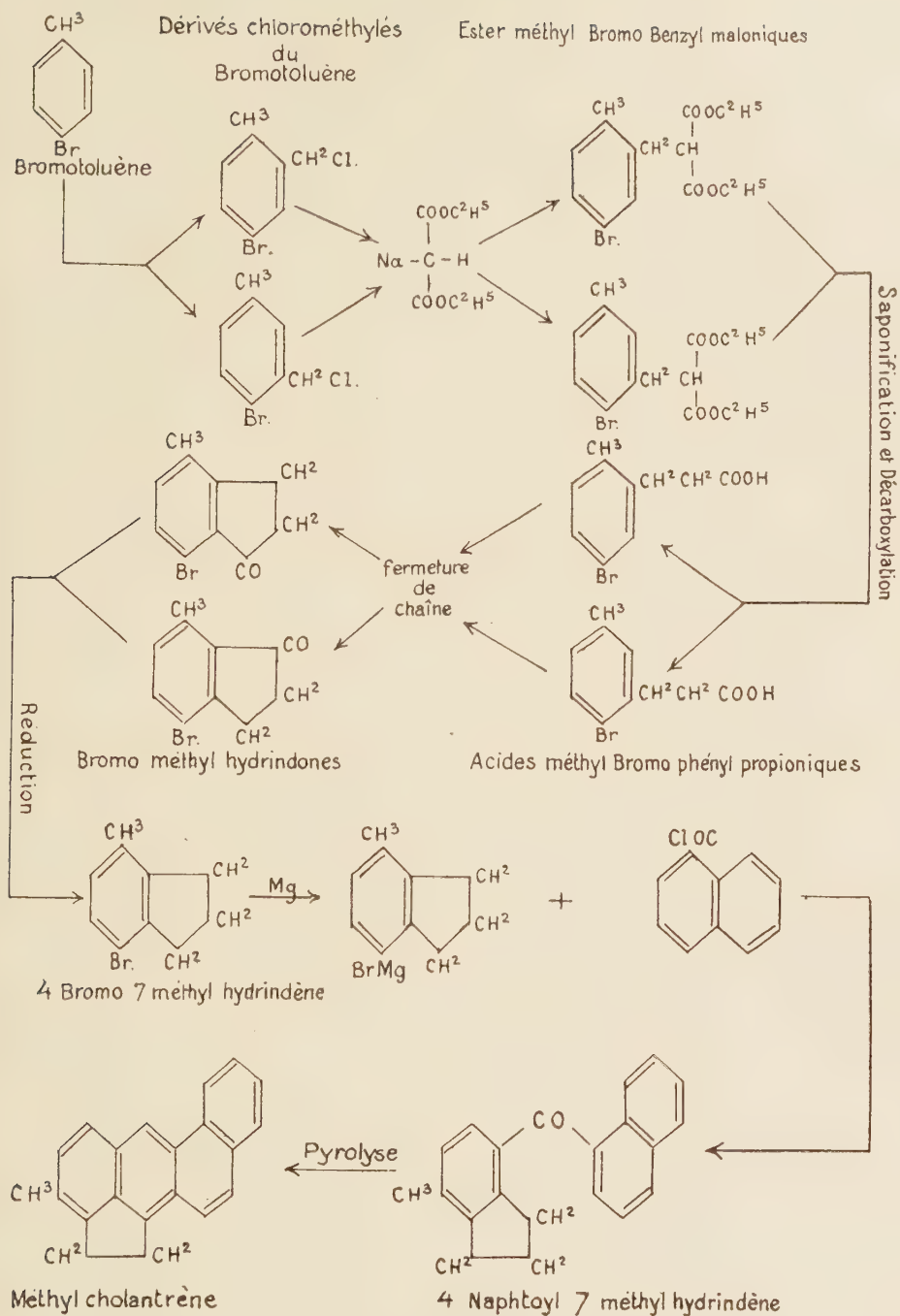


FIG. 7 bis. — Schéma de la synthèse du méthylcholantrène
d'après Fieser et Seligmann.

ETUDE BIOLOGIQUE DES CARBURES CANCERIGENES

Nous étudierons successivement les résultats obtenus avec :

- 1° 1.2-3.6-dibenzoanthracène;
- 2° 1.2-benzopyrène;
- 3° méthylcholanthrène.

1° 1.2-5.6-dibenzoanthracène.

Les premières tumeurs furent obtenues par les auteurs anglais du Cancer Hospital de Londres, qui publièrent en 1932 deux séries d'expériences :

a) En application sur le dos de la souris, ils obtinrent 77 épithéliomas et 21 papillomes sur 233 animaux. Les deux tiers de ces tumeurs apparurent dans les septième, huitième, neuvième mois, la plus précoce apparaissant le soixante-quatrième jour, et la plus tardive le quatre cent quarante-deuxième jour. Le solvant employé était le benzène. Le titre de la solution a été de 0,25, 0,3 et 0,03 p. 100. Il n'y eut qu'un seul cas de métastase. Il est vrai, ajoutent les auteurs, que « nous avons sacrifié les animaux dès que l'envahissement du muscle par la tumeur nous paraissait certain ». (*Proceed. Roy. Soc.*, 1932, CXI, p. 474.) Le taux de la dilution semble influencer davantage sur les délais d'apparition que sur le nombre des tumeurs obtenues.

b) En solution à 1 p. 1.000 dans un véhicule gras, Burrows, Hieger et Kennaway obtinrent :

- 31 tumeurs sur 93 souris;
- 15 tumeurs sur 67 rats.

Ces tumeurs ont été greffées, et l'on a signalé 67 passages chez la souris et 47 chez le rat.

Depuis, ces expériences fondamentales ont été reprises, et, actuellement, le pouvoir cancérigène du 1.2-3.6-dibenzoanthracène a été prouvé de diverses façons : des tumeurs ont été obtenues par applications cutanées, par injections, par inclusion de particules solides, dans le tissu cellulaire ou dans les viscères. L'action du 1.2-3.6-dibenzoanthracène a été étudiée également sur une culture de tissu *in vitro*.

APPLICATIONS CUTANÉES.

Maisin et Liégeois opèrent avec une solution de 1.2-3.6-dibenzoanthracène à saturation dans le benzène; ils déposent une goutte de solution, trois fois par semaine, sur le dos de la souris dans la région interscapulaire. Il se produit une chute des poils après trois semaines environ. Dans une seconde période, la zone alopécique se recouvre d'un duvet de repousse, qui disparaît à son tour. Il se forme alors de l'hyperkératose. Après quatre-vingts à quatre-vingt-dix jours, les premiers papillomes font leur apparition. Ces papillomes se transforment, après une quarantaine d'applications, en cancers cutanés. Dans 2 cas, ces auteurs ont obtenu des cancers du médiastin.

Seelig badigeonne la face postérieure du cou, sur 1 cm² de surface, avec quelques gouttes d'une solution à 0.3 p. 100 : deux fois par semaine le premier mois, trois fois par semaine le second mois, une fois le troisième mois, deux fois le quatrième mois et, enfin, une fois par semaine les mois suivants. Les souris ne furent pas épilées préalablement. La durée totale de l'expérience est de 294 jours. Le nombre des animaux traités est de 127. La mortalité à la fin du cinquième mois est de 38,7 p. 100, alors qu'elle atteint 90 p. 100 avec le goudron. Le temps d'apparition des premiers papillomes est deux fois et demi plus long qu'avec le goudron (douze à vingt-quatre semaines au lieu de sept à huit). A la fin de l'expérience, 24,4 p. 100 des animaux ont

présenté des cancers. Le goudron n'en donne que 6,4 à 8,8 p. 100. Il y eut un cas de métastase viscérale, quelques cas de métastases ganglionnaires. Les tumeurs obtenues sont des épithéliomas à cellules pavimenteuses dans la plupart des cas. Dans 2 cas, il s'agissait de sarcomes à cellules fusiformes, analogues à ceux obtenus par les auteurs anglais en injections sous-cutanées.

INJECTIONS SOUS-CUTANÉES.

Maisin et Coolen utilisèrent une solution dans le saindoux à 4 p. 1.000. Ils firent des injections mensuelles jusqu'au 300^e jour, puis une injection tous les dix jours. Les doses ont été de 1/2 cm³ au début, soit 2 milligrammes de 1.2-3.6-dibenzoanthracène, puis de 1/4 de cm³, soit 1 milligramme de produit actif. La première tumeur apparut au 275^e jour. Les tumeurs étaient des myosarcomes très malins tuant rapidement l'animal.

Boyland et Burrows obtinrent des sarcomes par injection de suspension colloïdale aqueuse chez le rat et la souris.

Barry et Cook utilisent comme solvant le lard liquide à 37°, le titre de la solution est de 2 p. 1.000. Au début, ils injectent 1 cm³ au rat une fois par semaine et 1/2 cm³ à la souris; plus tard, ils injectent 3 cm³ au rat et 1 cm³ à la souris à intervalles plus longs.

Burrows, chez la poule, a obtenu une tumeur à cellules fusiformes après une seule injection de 3 cm³ de lard contenant 4 milligrammes de 1.2-3.6-dibenzoanthracène par cm³. L'animal présentait de multiples métastases dans le poumon et dans le foie.

Peacock a également obtenu des tumeurs à cellules fusiformes chez la poule. Ces tumeurs sont semblables aux tumeurs filtrables des poules, mais Peacock n'a pu transmettre la tumeur à d'autres animaux par l'intermédiaire d'un filtrat acellulaire. Les greffes sont susceptibles de passages multiples.

Andervont a obtenu parfois des sarcomes après une seule injection de 0 mg. 8 dans le lard.

Schabad a utilisé comme excipient l'huile de tournesol et fait trois injections de 1 milligramme.

Shear, utilisant la solution dans le lard à 4 p. 1.000, a obtenu 11 tumeurs sur 18 rats ayant vécu plus de six mois.

La structure histologique de ces tumeurs du tissu conjonctif a fait l'objet d'un récent article de Cushman D. Haagen-sen et Otto F. Krehbiel, dans le *Journal américain du cancer* de février 1936. Ces auteurs utilisèrent du 1.2-5.6-diben-zoanthracène en suspension dans la paraffine à 4 p. 100. Ils firent des injections sous-cutanées dans la région latérale du thorax. « Ils s'efforcèrent de faire l'injection uniquement dans le tissu conjonctif sous-cutané, mais ces résultats prouvèrent que la paraffine était déposée tantôt trop superficielle-ment, et produisait des épithéliomas à cellules pavimenteuses, tantôt trop profondément, et produisait des rhabdo-myosarcomes. » Des tumeurs furent ainsi provoquées chez le rat, la souris, le lapin. Ils obtinrent 53 tumeurs, parmi les-quelles :

11 étaient des fibrosarcomes (2 souris et 9 rats) 2^e pas-sage;

5 étaient des léiomyosarcomes (2 souris, 3 rats) 22^e pas-sage;

40 étaient des rhabdomyosarcomes (1 souris, 9 rats).

Les cellules varient énormément par la taille et la forme, tendant cependant à être grosses et cylindriques. Ces auteurs ont mis en évidence des myofibrilles par la coloration de Mallory.

Parmi les tumeurs restantes, 23 sont sans doute des sarco-mes, sans qu'il soit possible de les faire entrer dans un groupe précédent.

Chez 3 souris, il se forma des épithéliomas spinocellulaires.

INCLUSION SOUS LA PEAU.

Dans les procédés que nous venons d'énumérer, le produit cancérigène ne demeure pas au point d'injection. Shear fit dissoudre le 1.2.3.6-dibenzoanthracène dans le cholestérol chauffé juste au-dessus de son point de fusion. Il prépara de petits cylindres de 2 millimètres de diamètre et 6 millimètres de long à partir d'une solution contenant 5 p. 100 de produit actif. Il plaça ces cylindres sous la peau de 48 souris : il utilise 10 souris témoins ne recevant que du cholestérol : 17 souris développèrent des cancers dans le courant de l'année. Le cholestérol de contrôle n'en donna aucun.

EN INJECTION OU INCLUSION DANS LES VISCÈRES.

Burrows, en 1932, produit des tumeurs à cellules fusiformes chez les souris et les rats par des injections intrapéritonéales de dibenzoanthracène en suspension dans l'huile d'olive.

Lacassagne, en 1933, injecta un mélange de dibenzoanthracène et de lard dans le sein, le genou, la veine marginale de l'oreille, les testicules de lapin : il obtint seulement une tumeur du testicule, que d'ailleurs il attribua au développement de débris wolffiens que l'on trouve normalement dans le testicule de lapin.

Ilfeld, en 1936, utilisa la technique de Shear et fit des inclusions de boulettes de cholestérol dans le rein, la rate, le foie, l'utérus, le périoste, le testicule, l'estomac. Il obtint dans le rein 41,3 p. 100 de résultats chez les animaux ayant vécu assez longtemps. 18 animaux moururent de pneumonie; 12 épithéliomas malpighiens apparurent entre six mois et dix mois et demi. Ces tumeurs semblent provenir de l'épithélium du bassinnet. Les greffes ont pu être transplantées jusqu'à la quatrième génération, présentant les mêmes caractères que la tumeur mère.

Par le même procédé, Ilfeld obtint également 2 tumeurs du

foie chez la souris sur 61 animaux mis en expérience (36 souris et 5 rats), et 1 tumeur utérine sur 21 souris.

Toutes les recherches effectuées par ce procédé sur les autres organes furent entièrement dépourvues de succès.

ACTION DU DIBENZOANTHRACÈNE SUR UNE CULTURE DE TISSU.

M. de Ligneris a réussi à transformer des cellules d'embryon de poulet cultivées *in vitro* en présence de dibenzoanthracène en cellules malignes. Celles-ci, transportées dans les muscles pectoraux d'une poule, produisirent une tumeur ayant les caractères d'un myosarcome, se développant rapidement et pouvant être transmise à d'autres poules. Cette tumeur est transmissible par pulpe, par filtrat, mais ses relations immunologiques avec le sarcome de Rous et de Fujinami montre qu'il s'agit d'une entité néoplasique bien distincte.

En résumé, nous voyons que le dibenzoanthracène s'est révélé cancérigène quel que soit son mode d'application, en badigeonnage, en injection sous-cutanée, en inclusion sous-cutanée ou viscérale, selon la technique de Shear et Ilfeld. Sur la peau, ce carbure a une action moins rapide que les goudrons de houille les plus actifs. Ceux-ci contiennent, en effet, du benzopyrène, dont nous allons maintenant étudier les propriétés cancérigènes.

2° 4.2-Benzopyrène.

C'est le seul hydrocarbure cancérigène étudié jusqu'ici qui soit présent dans le goudron. Il est actif en applications cutanées, et en injections sous-cutanées, mais n'a jusqu'à présent donné aucune tumeur viscérale.

Burrows, Cook, Kennaway, etc., utilisant une solution de benzopyrène dans le benzène au titre de 0,3 p. 100 en badigeonnage sur la souris, ont obtenu 47 épithéliomas et 11 papillomes. Ces auteurs eurent également l'occasion d'ob-

server des tumeurs du tissu conjonctif. Etudiant l'action oestrogène de leur produit, ils observèrent le développement d'un sarcome au point d'injection après une seule injection de 0 mg. 4.

Ces mêmes auteurs traitèrent deux séries de souris avec un produit à peu près pur obtenu au cours de l'isolement du benzopyrène du brai. Ils obtinrent 4 tumeurs dans chaque série.

Maisin et Liégeois se servirent d'une solution de benzopyrène dans le benzène à 1 p. 100. Ils firent 38 applications d'une goutte de cette solution dans la région interscapulaire. Les papillomes apparaissent au bout d'une trentaine de jours. Après 131 jours, il reste 18 souris, dont 13 sont porteuses de cancers cutanés. Une souris morte au 109^e jour présentait deux métastases pulmonaires.

Maisin et Coolen injectèrent à des rats une solution de benzopyrène dans le saindoux au titre de 4 p. 1.000. Les doses employées ont été de 0 cm.³ 25 tous les quinze à vingt jours. Ils obtinrent 6 tumeurs sur 19 animaux ayant vécu plus de 125 jours. Histologiquement, ce sont des sarcomes très anaplasiques (myosarcomes) donnant des métastases multiples.

Les mêmes auteurs, utilisant des suspensions colloïdales, ont obtenu 2 tumeurs sur 19 rats mis en expérience. La première est apparue 15 jours après la première injection. L'animal est mort le quarante-quatrième jour, présentant deux tumeurs (un lymphosarcome et une tumeur mammaire épithéliale), ayant reçu en tout 4 milligramme de substance. La seconde tumeur est apparue le 149^e jour, l'animal ayant reçu 6 milligrammes de produit.

Chez les animaux injectés, les auteurs ont trouvé une grosse atrophie de la rate, des altérations musculaires, de l'anémie.

Schürch et Winterstein ont badigeonné quatre séries de 30 souris et une série de 12 lapins avec des solutions de benzopyrène dans le benzène de titre variable : ils ont utilisé pour la souris des solutions à 1 p. 100, à 0,5 p. 100, à

0,1 p. 100 et à 0,03 p. 100; les souris ne sont pas épilées : une goutte de la solution est poussée entre les poils deux fois par semaine. De ces expériences, il résulte que la solution à 1 p. 100 est un peu toxique et entraîne une mortalité élevée, surtout après le troisième mois, c'est-à-dire au moment de l'apparition des carcinomes. Avec la solution à 0,5 p. 100, qui semble la plus favorable, le pourcentage de cancers calculé sur une base clinique est de 78 p. 100. Les modifications présentées par l'animal sont les suivantes : Après vingt-trois jours, il se produit une légère chute des poils, qui ont ensuite tendance à repousser. Au soixante-onzième jour, la chute des poils est évidente, des productions verruqueuses apparaissent parfois sur une peau encore recouverte de poils. Après quatre-vingt quatre jours, certains papillomes laissaient prévoir une dégénérescence maligne. Après quatre-vingt-dix-neuf jours, l'examen de la tumeur d'une souris morte spontanément montre qu'il s'agissait d'un épithélioma spinocellulaire à globes cornés. Avec des solutions à 0,1 p. 100 et à 0,03 p. 100, les résultats positifs sont plus tardifs et moins nombreux. Sur 12 lapins badigeonnés avec une solution à 0,3 p. 100, Schürch et Winterstein n'obtinrent qu'un seul épithélioma après 400 jours, 10 animaux montraient des papillomes. Un seul d'entre eux ne présentait rien. Le lapin paraît donc moins sensible à l'action du benzopyrène qu'à celle du goudron.

Oberling, Sannié, M. et P. Guérin ont repris et complété toutes ces expériences. Leurs travaux ont porté sur des souris, des rats, des cobayes et des poules.

Souris. — 20 souris ont été badigeonnées deux fois par semaine avec une solution benzénique à 1 p. 100 pendant quatre mois et demi, recevant en tout 40 applications. 12 d'entre elles ont présenté des épithéliomas spinocellulaires kératinisants, 1 est morte avec un simple papillome.

Pour les injections sous-cutanées, ces auteurs ont utilisé une solution de benzopyrène dans l'huile d'olive : injections de 0 cm³ 5 une fois par semaine. Total : 8 injections.

Dans un premier lot de 10 souris, le taux de la solution a été de 1 p. 1.000. 7 animaux, ayant vécu plus de quatre mois et demi, ont tous développé des sarcomes fusocellulaires, souvent polymorphes, d'aspect un peu analogue aux myosarcomes.

Dans un second lot de 10 souris, la solution employée titrait 1/10.000. 4 souris, sur 7, ayant vécu plus de quatre mois et demi, ont développé des sarcomes.

Une solution colloïdale au 1/10.000 injectée, aux mêmes doses que la précédente, à 10 souris, n'a donné aucune tumeur.

L'insertion d'un minuscule fragment de benzopyrène sous la peau de 22 souris a donné lieu au développement de 2 sarcomes au point d'inoculation. La mortalité de début a été très forte.

L'application par voie digestive n'a pas donné de cancers.

Rats. — Les applications cutanées n'ont donné aucun résultat.

Les injections sous-cutanées de la solution au 1/1.000, pratiquées au nombre de huit, à raison de 1 cm³ par injection, ont provoqué 3 tumeurs sur 5 rats. Une seule injection de 1 cm³ a déterminé 4 tumeurs sur 5 rats d'un second lot.

Les tumeurs étaient du même type que celles de la souris. Un seul cas de métastase ganglionnaire.

Par insertion d'un cristal de benzopyrène sous la peau, 2 rats, sur 12, ont développé des sarcomes; huit mois et dix mois et demi après l'opération 2 rats ont présenté des débuts de sarcome.

Par injection intratrachéale de 0 cm³ 2 à 0 cm³ 3 d'une solution de benzopyrène à 1/1.000, 2 rats, sur 10, sont morts de sarcomes péritrachéaux quatre mois et demi et cinq mois et demi après l'opération. La structure est celle d'un sarcome fusocellulaire à petites cellules.

Les essais effectués sur le foie, le rein, par injection en solutions colloïdales au 1/10.000, n'ont donné aucun résultat. Il en a été de même des essais effectués sur le tube digestif.

Les applications cutanées effectuées sur des cobayes et des poules n'ont abouti à aucun résultat. Par contre, l'injection intraveineuse d'une solution colloïdale à 4/10.000 effectuée chez la poule à la dose de 1 cm³, une fois par semaine pendant huit semaines, a provoqué 1 cas de sarcomatose diffuse spléno-hépatique, 1 cas de sarcome de l'ovaire avec métastases dans le foie, la rate, les reins et les poumons, enfin, 1 cas de réticulose du foie et de la rate avec différenciation hémocytoblastique des éléments réticulaires.

Shear a obtenu des tumeurs par insertion de particules solides de benzopyrène sous la peau. Les premières tumeurs firent leur apparition au quatre-vingt-quatrième jour.

Tuchmann et Demay, en injections testiculaires, n'ont pas obtenu de tumeurs, mais ont noté :

« Premièrement, une forte irritation locale avec nécrose des tubes séminifères ou disparition complète de la lignée génitale s'accompagnant d'une prolifération marquée du tissu conjonctif; deuxièmement, une action oestrogène mais beaucoup moins marquée que celle de la folliculine; troisièmement, une action inhibitrice sur la spermatogenèse. Enfin, concomitante aux lésions testiculaires, une forte réaction hypophysaire. »

3° Méthylcholanthrène.

Ce carbure s'est révélé hautement cancérigène, au moins autant que le benzopyrène.

Barry, Cook, etc., ont obtenu 18 tumeurs, sur 20 souris, en 180 jours d'expérience. Les badigeonnages étaient faits avec une solution dans le benzène à 0,3 p. 100.

Les mêmes auteurs firent des injections sous-cutanées d'une solution à 3 p. 1.000 de méthylcholanthrène dans le lard liquide à 37°. Ils injectèrent dans l'aîne droite des rats 1 cm³ de la solution par semaine. Tous les rats ayant vécu plus de soixante-dix jours firent une tumeur à cellules fusiformes.

La même expérience fut répétée sur 12 souris. Il y eut une forte mortalité au début. Seules, 2 souris survécurent suffi-

samment longtemps et montrèrent des tumeurs à cellules fusiformes au point d'injection, analogues aux tumeurs obtenues par le 1.2-5.6-dibenzoanthracène et le 5.6-cyclopenteno-1.2-benzoanthracène.

Ces expériences furent reprises par Maisin et Coolen, qui ont comparé, dans deux séries d'expériences parallèles, le pouvoir cancérigène du benzopyrène et du méthylcholanthrène.

67 souris furent badigeonnées à l'aide d'une solution benzénique à 1/300. Elles reçurent en tout XXV gouttes de la solution, soit approximativement 1 mg. 95. Au bout de 180 jours, il y avait 86,67 p. 100 de tumeurs. Le benzopyrène, à la même époque, n'en présente que 65,2. Les auteurs notent un pourcentage élevé de cancers de la mamelle.

Shear fit quatre séries d'expériences. La première série, de 10 souris, reçut deux injections, à un mois d'intervalle, de 0 cm³ 25 d'une solution de méthylcholanthrène dans le lard à 5 p. 1.000. Dans une deuxième série, de 10 souris, il injecta des cristaux du poids approximatif de 10 milligrammes. Dans la troisième série, de 12 souris, il fit dans chacune des deux aisselles, une inclusion de particules solides du carbure. Dans une quatrième série, la même expérience fut répétée en utilisant non plus du méthylcholanthrène de synthèse, mais le produit tiré de l'acide déoxycholique.

Dans les quatre séries, les résultats atteignent pratiquement 100 p. 100 des cas. Dès le début, il se produit une chute rapide des poils et une ulcération survient aux environs du quarantième jour. L'apparition de la tumeur se fait sur le pourtour de l'ulcération. Dès le onzième jour, on note un épaississement des tissus et, au cinquante-troisième jour, ce nouveau tissu de prolifération, greffé à d'autres souris, provoque une tumeur chaque fois. La transplantation des greffes a atteint actuellement la treizième génération. On peut donc considérer la malignité cellulaire comme définitivement atteinte au cinquante-troisième jour. En général, les tumeurs ne font leur apparition clinique qu'au soixante-quinzième jour de l'expérience.

Nous n'avons pas connaissance qu'il ait été publié des cas de tumeurs viscérales obtenues avec le méthylcholanthrène, sauf un cas de tumeur de la rate obtenu par Ilfeld et signalé dans le *Journal américain du cancer* d'avril 1936. Il s'agissait d'un fibrosarcome.

De l'ensemble de ces recherches, il ressort que les trois carbures : 1.2-5.6-dibenzoanthracène, 1.2-benzopyrène et méthylcholanthrène, sont doués d'un pouvoir cancérigène élevé. Nous n'avons cité que les recherches expérimentales faites avec ces trois produits. En réalité, d'autres carbures possèdent une activité cancérigène : le 3.4-benzophénanthrène, carbure tétracyclique, a donné 7 épithéliomas et 5 papillomes entre les mains de Cook, Kennaway et leurs collaborateurs. Ce fait prouve que la disposition pentacyclique n'est pas indispensable à la naissance des tumeurs. Le 5.6-cyclopenteno-1.2-benzoanthracène a donné à Cook 23 tumeurs (18 épithéliomas et 5 papillomes) sur 50 souris, dont 25 étaient vivantes après six mois. Des métastases ont été obtenues dans les poumons et les ganglions.

Enfin, le cholanthrène préparé par Fieser et Seligman en 1933 a été utilisé par Shear de la même manière que le benzopyrène et le méthylcholanthrène. Des résultats analogues à ceux-ci ont été enregistrés. Pratiquement, tous les animaux traités font des cancers et la durée d'apparition n'excède pas le troisième mois.

Le nombre des carbures cancérigènes est donc d'ores et déjà très important. Avec les auteurs anglais, nous pouvons les grouper en deux classes :

1° Les produits non reliés au 1.2-benzoanthracène : sur 71, 63 ont donné des résultats négatifs; 6 ont donné des résultats positifs donnant 22 tumeurs (9 épithéliomas et 13 papillomes) sur 380 souris. Sur ces 22 tumeurs, 12 sont dues au 3.4-benzophénanthrène.

2° Les produits reliés au 1.2-benzoanthracène, au nombre de 69 : parmi ceux-ci, 44 ont donné des résultats négatifs; 25 sont positifs, ayant donné 437 tumeurs (335 épithéliomas et 102 papillomes) sur 1.220 souris.

IV

EXPERIMENTATION PERSONNELLE

Nous avons personnellement étudié l'action du benzopyrène : sur des souris, en injections sous-cutanées et en badigeonnage; sur des rats, en injections sous-cutanées; sur des lapins, en injection intrarénale. Chez ce dernier animal, nous avons utilisé par la même voie d'introduction le 1.2-3.6-dibenzoanthracène et le goudron. Nos expériences avec le 1.2-3.6-dibenzoanthracène ont également porté sur des souris et des rats, mais nous ne ferons que les signaler, car nous commençons à peine à enregistrer les premiers résultats.

Nous diviserons notre étude en trois paragraphes, suivant l'animal d'expérience :

- A. Rats;
- B. Souris;
- C. Lapins.

A. — *Rats.*

Les rats que nous avons employés ont été répartis en quatre séries comprenant chacune 6 animaux : trois séries ont été traitées au benzopyrène, et une série au dibenzoanthracène. L'âge des animaux n'est pas connu de façon certaine, mais, dans l'ensemble, nous le croyons supérieur à 2 ans. Parmi ces animaux, il y avait des rats blancs, des rats noirs, des rats pie. Leur alimentation n'a pas été modifiée après leur mise en expérience.

Nous avons utilisé pour nos injections une solution de benzopyrène dans le benzène à 1 p. 100. Nous avons utilisé un titre élevé pour injecter le moins possible d'excipient. Le benzène nous paraît un vecteur excellent. Il a, en effet, la propriété de diffuser très vite dans l'organisme de l'animal.

La solution employée étant près du titre de saturation, la moindre évaporation provoque immédiatement le dépôt d'une partie du benzopyrène au lieu d'injection. Cette solution présente donc un double avantage : diffusibilité rapide et dépôt local de benzopyrène : on agit ainsi sur le métabolisme général de l'organisme, d'une part, sur les cellules du point d'injection pendant fort longtemps, d'autre part. Enfin, le benzène n'a pas, comme l'huile ou autre excipient gras utilisé jusqu'ici comme solvant, la propriété de déterminer des réactions macrophagiques de la part du tissu cellulaire, réactions qui prennent souvent une allure pseudotumorale. Ceci nous a permis de constater que la réaction inflammatoire chronique provoquée par la présence de l'huile n'est pas indispensable au développement des tumeurs. Le benzène a, par contre, un inconvénient : il altère les organes hémopoïétiques, causant des leucoses, particulièrement chez la souris. Les examens de sang que nous avons pratiqués ne nous ont pas montré d'altérations appréciables de la formule sanguine. D'ailleurs, le fait d'entraîner une altération sanguine ne peut avoir que peu d'influence sur le développement d'une tumeur au point d'injection.

Les injections ont été pratiquées à la seringue de Pravaz, sous la peau du thorax, dans la région pectorale droite, à la limite du cou et de la cage thoracique. Les injections étaient pratiquées tantôt sous la peau, tantôt dans le muscle, quelquefois même le liquide a été porté du côté gauche. Les doses employées ont été de $1/2$ cm³ les deux premières fois, soit $1/2$ centigramme de benzopyrène, puis de $2/10$ de cm³ les fois suivantes, soit 2 milligrammes. Les injections ont été espacées de dix jours pour deux lots, et de quinze jours pour l'autre. On a fait, au total, six injections aux rats des deux premiers lots, et cinq injections aux rats du lot restant, soit 48 milligrammes de benzopyrène aux deux premières séries, et 16 milligrammes à la dernière. Les injections ont été pratiquées sous anesthésie générale. Le rat, laissé sous cloche avec un tampon imbibé d'éther pendant

une minute et demie à deux minutes, est suffisamment étourdi pour permettre une manipulation aisée. Cet animal supporte d'ailleurs très bien le choc anesthésique. Après l'opération, il reprend rapidement sa vigueur. Cependant, nous avons perdu au début un certain nombre d'animaux du fait d'accidents de trois ordres :

1° Soit de l'anesthésie. Cela a été rare, car, nous venons de le dire, le rat supporte très bien l'éther, à condition qu'on le surveille un peu et que la dose d'éther employée ne soit pas trop forte. Nous avons perdu un animal dans le cours de nos expériences.

2° Du fait de l'injection du produit d'expérience. La mort se produit peu de temps après l'injection, s'accompagnant de phénomènes identiques à ceux que présentent les souris dans des circonstances semblables : agitation, convulsion, arythmie respiratoire avec mouvements rapides et superficiels et finalement mort. Ce phénomène est difficile à attribuer à une cause bien déterminée. Peut-être s'agit-il là d'un choc anaphylactique au benzène ou au benzopyrène ? Peut-être est-ce la conséquence d'une injection poussée dans un vaisseau ? Il est difficile de se prononcer de manière certaine. Il est bon cependant de commencer par piquer l'aiguille et d'injecter ensuite quand on est sûr ne de ne pas avoir pénétré dans un vaisseau. Cet accident est d'ailleurs assez rare chez le rat ; il est beaucoup plus fréquent chez la souris. Nous avons perdu deux rats de cette manière.

3° Un troisième facteur peut troubler les expériences : cet animal est sujet à des épidémies de pasteurelloses et de pneumococcies. Nous avons eu à subir une de celles-ci parmi les rats d'un de nos lots. Cette affection est assez curieuse : il ne s'agit pas d'une affection aiguë sidérant l'animal en peu de temps, mais plutôt d'une affection d'allure chronique. L'animal maigrit, perd le poil, qui devient terne et rare, manque d'activité, réagissant moins violemment que ses congénères. A l'autopsie, on trouve dans certains organes

(poumons, péritoine, base de la langue) des abcès remplis de masse caséuse. Les lésions macroscopiques que nous avons constatées chez un de nos rats sont les suivantes : présence dans le lobe inférieur du poumon droit d'une véritable caverne occupant tout le lobe et remplie d'une masse caséuse compacte. Au microscope, on trouve des abcès aux parois infiltrées largement de leucocytes polynucléaires et dans l'intérieur de la paroi une purée cellulaire en dégénérescence. Le germe en cause est un microbe Gram positif disposé en diplocoque, légèrement allongé, du type pneumocoque. Chez un de nos rats morts depuis peu de temps, nous avons trouvé des abcès multiples : face antérieure du cou, base de la langue, abcès intramusculaire; le microbe était présent dans le sang du cœur.

Les rats mis en expérience ont été répartis, avons-nous dit, en trois groupes :

Un premier groupe de rats a été injecté pour la première fois le 23 juin 1936 : mort d'un rat par anesthésie.

Deuxième injection le 3 juillet. On note alors la présence de phénomènes réactionnels au point d'injection : légère rougeur, formation d'ulcération et de croûtes. On laisse reposer les animaux tout le mois de juillet. On reprend les injections au mois d'août : on fait une troisième injection le 8, une quatrième le 18 et une cinquième le 24 août, les animaux ayant reçu en tout cinq injections, soit 16 milligrammes de benzopyrène.

Les rats des deux autres lots ont été injectés pour la première fois le 3 juillet 1936, puis tous les dix jours, jusqu'au 31 août, soit, au total, six injections.

Au mois d'octobre, il reste 8 rats en expérience. Parmi les autres : 1 est mort du fait de l'anesthésie, 2 sont morts du fait de l'injection, 2 sont morts de pneumococcie. De ces 13 rats nous avons pu faire l'autopsie. Les 5 derniers n'ont pu être autopsiés, diverses circonstances s'y étant opposées.

Un fait est important : 8 rats étaient encore vivants au 1^{er} octobre. Tous ces rats ont présenté des tumeurs macroscopiquement décelables.

La première tumeur est apparue le 30 octobre sur le rat 271, c'est-à-dire après 118 jours d'expérience. Cet animal présentait alors la patte antérieure droite soulevée et déjetée en dehors par une tumeur de la grosseur d'une noix : la tumeur devait donc dater de quelques jours déjà. L'animal se dépla-



FIG. 8. — Volumineuse tumeur provoquée chez le rat par le 1.2-benzopyrène.

çait sur trois pattes. Le volume de cette tumeur a augmenté avec une grande rapidité, atteignant en un mois la taille d'une grosse pomme, ayant ulcéré la peau en deux points, ulcération par distension sans envahissement proprement dit, englobant complètement la patte, comme cela paraît sur la photographie ci-contre (fig. 8). Ce rat présentait une atteinte nette de l'état général : amaigrissement, abattement, poils rares et ternes.

A l'autopsie, pratiquée le 20 novembre, c'est-à-dire après vingt jours d'évolution, la tumeur présente les caractères suivants : Elle se sépare assez facilement de la peau, à laquelle elle n'adhère pas. Elle n'adhère pas non plus au sternum, mais englobe complètement le grand pectoral ainsi que la portion supérieure de la patte correspondante. A la coupe, cette tumeur a une consistance résistante, élastique, d'aspect blanchâtre, avec des zones moins dures, succulentes : elle présente donc un aspect macroscopique sarcomatoïde.

Pas de ganglions, sauf dans le médiastin antérieur une petite masse dure, arrondie, ressemblant à un ganglion. Pas de métastases viscérales visibles. En réalité, après fixation, à la coupe du parenchyme pulmonaire, nous avons découvert des nodules pleins, de dimensions variables.

La deuxième tumeur est apparue le 2 novembre, soit 121 jours après le début des expériences sur le rat 263 : le début en est révélé par le même symptôme que précédemment : mise en abduction de la patte antérieure droite, qui devient impotente. Sur les conseils de notre maître, le Professeur Sabrazès, nous pratiquons de la radiothérapie. Les applications ont été faites de la manière suivante : rayons semi-pénétrants (Cu + Al) à 28 cm., sous 200 kW. de tension, 4 mA. d'intensité, pendant quarante minutes. Localisateur de verre de plomb. Au cours de la deuxième séance, le rat meurt, étouffé, croyons-nous, par le tube localisateur, qui lui comprimait le thorax. La tumeur était alors de la taille d'une noix : cette tumeur présente les caractères macroscopiques de la tumeur précédente. On trouve quelques ganglions axillaires et cervicaux. Nous ne notons pas de métastases viscérales.

Les autres tumeurs sont apparues successivement les 3, 13, 16 (2), 21 novembre et le 2 décembre. Elles ont donc fait leur apparition entre le 118^e et le 151^e jour.

Deux signes nous permettaient de déceler les tumeurs dès leur apparition.

1° Une légère difficulté dans l'usage de la patte correspondante, qui précède de quelques jours l'établissement de l'abduction;

2° Une atteinte de l'état général, légère mais nette. Le rat est moins vivace, se défendant avec moins d'énergie quand on veut le saisir.

Un seul rat (le 279) a fait exception à la règle, conservant un parfait état général malgré une tumeur déjà assez ancienne. A l'autopsie, nous avons constaté qu'il présentait une tumeur en voie de ramollissement, creusée de cavités de dégénérescence. Nous en avons conclu que ce rat se défendait contre l'envahissement néoplasique et aurait peut-être pu guérir de sa lésion. En examinant les coupes au microscope, nous nous sommes aperçu que la tumeur était infectée, présentant des amas de polynucléaires avec un germe en diplocoque Gram + du même type pneumococcique que les rats morts en cours d'expérience. Cette infection était d'origine sanguine, puisqu'il n'existait pas d'érosion cutanée.

Tous les rats porteurs de tumeurs ont été tués par nous, sauf le 263, mort au cours d'une séance de radiothérapie, et le 267, qui est mort spontanément de pneumococcie. Celui-ci présentait au point d'injection une tumeur d'ordre néoplasique et une tumeur de la face antérieure du cou, d'ordre inflammatoire : abcès caséux se poursuivant jusque dans la base de la langue. Dans le sang du cœur, comme dans le pus de la lésion locale, on a retrouvé le même germe déjà décrit, que nous n'avons pas pu cultiver.

Tous les autres rats ont présenté des caractères macroscopiques analogues à ceux décrits pour le rat 271.

Examen histologique des lésions.

Nous n'insisterons pas sur la technique des coupes et des colorations. Disons seulement que nos pièces ont été fixées au liquide de Bouin, à l'eau salée formolée, au van Gehuchten, au liquide de Zenker, au fixateur de Regaud, suivant les organes soumis à l'examen.

Nos coupes ont été colorées par les procédés suivants : Hematéine, érythrosine, safran; hématoxyline au fer van Giéson; mucicarmin de Meyer; carmin de Best; Weigert (fibrine et fibres élastiques), May Grunwald Giemsa; Mallory phosphotungstique; Ziehl.

Pour certains tissus, nous avons utilisé des coupes à la congélation colorées par le Soudan-III et l'écarlate-R pour rechercher et définir les graisses et les lipoides.

A noter que le Ziehl est très pratique pour déceler la présence des hématies dans les coupes, et l'on peut dire que, dans certaines tumeurs, c'est grâce à cette coloration élective vis-à-vis des hématies que nous avons pu rattacher à leur véritable origine certaines cavités, certaines fentes non revêtues d'endothélium, qui étaient des cavités ou des fentes vasculaires : ce procédé de coloration est donc à retenir et à utiliser plus fréquemment en histopathologie en dehors de la recherche des B. K. dans les coupes. Notre maître, le Professeur Sabrazès, a attiré l'attention sur ce point depuis déjà fort longtemps.

Nous envisagerons dans nos examens histologiques trois parties :

- Etude du point d'injection avant toute apparition de tumeurs (rats morts avant le mois d'octobre);
- Etude des tumeurs;
- Etudes des organes (ganglions et viscères).

a) EXAMEN DES TISSUS DU POINT D'INJECTION.

Dans les coupes portant au niveau de la région injectée du rat 237 on voit : du tissu musculaire recouvert par du tissu conjonctif contenant un fragment de glande thyroïde. Dans la coupe, on trouve également des glandes salivaires, qui ne présentent aucun intérêt pour nous.

1° *Tissu musculaire*. — A la périphérie, du côté du tissu conjonctif, le muscle se dégrade en donnant lieu à une hyper-

plasie du sarcoplasme, qui libère des cellules : myocytes. Ceux-ci donnent naissance, aux dépens des éléments différenciés du cytoplasme, à un myocytome, myocytome qui tourne à la fibromatose. L'élément cellulaire de cette fibromatose est donc d'origine myocytaire (myocyte devenant fibrocytes) : la collagénèse se formerait aux dépens du myoplasme effondré, différencié, ayant perdu toute striation. En même temps, il y a hyperplasie des noyaux du sarcoplasme du tissu musculaire strié, qui aboutit à la formation de cellules géantes d'origine musculaire : ces cellules s'observent à la limite du tissu musculaire et du tissu conjonctif (fig. 9).

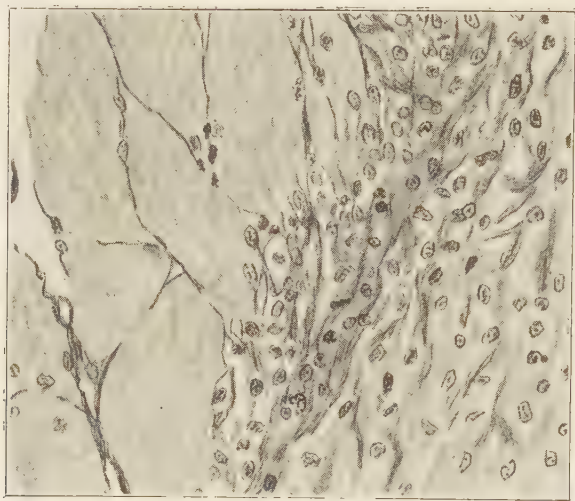


FIG. 9. — Transformation des myocytes en fibrocytes.

2° *Tissu conjonctif*. — Il existe aussi dans ce même tissu conjonctif quelques cellules géantes à cytoplasma plus érythrophile, hyperchromatique, à contours rameux contenant de nombreux noyaux : elles sont comparables aux cellules de Langhans. Au centre, on ne trouve ni pigments, ni benzopyrène, ni corps étrangers d'aucune sorte. Il s'agit vraisemblablement de cellules de résorption. A leur voisinage on note la présence d'une traînée de cellules conjonctives, quelque-

fois binucléées, polymorphes, imbriquées, et aussi d'un amas de cavités contenant du cholestérol. Cette trainée cellulaire peut être considérée comme le point de départ d'une tumeur (fig. 10)

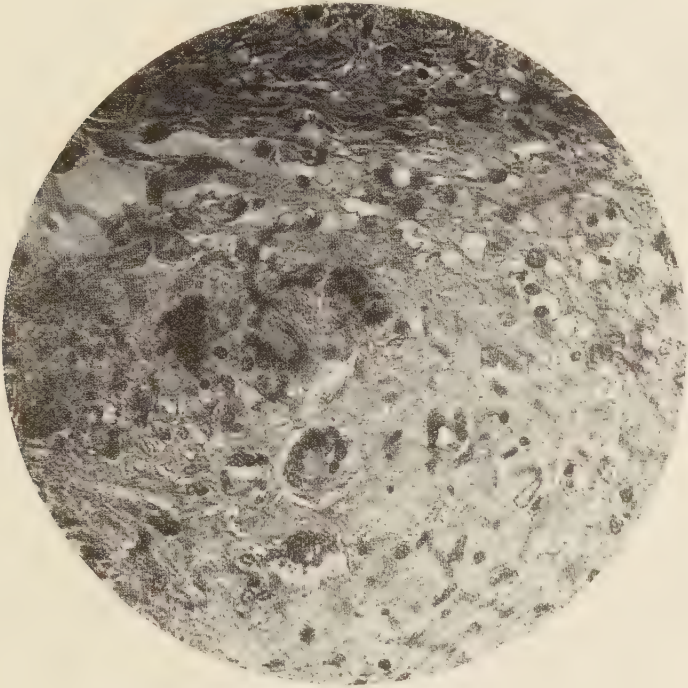


FIG. 10. — Cellules géantes. En bordure, trainées de cellules conjonctives suspectes.

3° *Glande thyroïde* (fig. 11). — Enfin, dans la région haute de ce fragment, on trouve encore une glande thyroïde en adénomatoses très accusée. La polystratification des cellules de cet adénome est telle que la plupart des vésicules sont pleines. Certaines sont remplies d'une sorte de liquide grumeleux ne donnant pas les réactions de la colloïde. D'autres contiennent des blocs de colloïde quadrangulaire, parfois de forme bizarre, noyés dans cette substance granuleuse. Mais il y a, en général, très peu de colloïde. De nombreuses vési-

cules sont déformées et poussent des végétations vers le stroma. Certaines, revêtues de cellules hautes, ont conservé un caractère excrétoire, mais la plupart sont cubiques, polyédriques ou un peu globuleuses. On note aussi des dispositions cavitaires bizarres avec des végétations dans leur intérieur. Les limitantes existent généralement, mais souvent aussi elles se perdent et disparaissent dans un envahissement cellulaire (fig. 11).

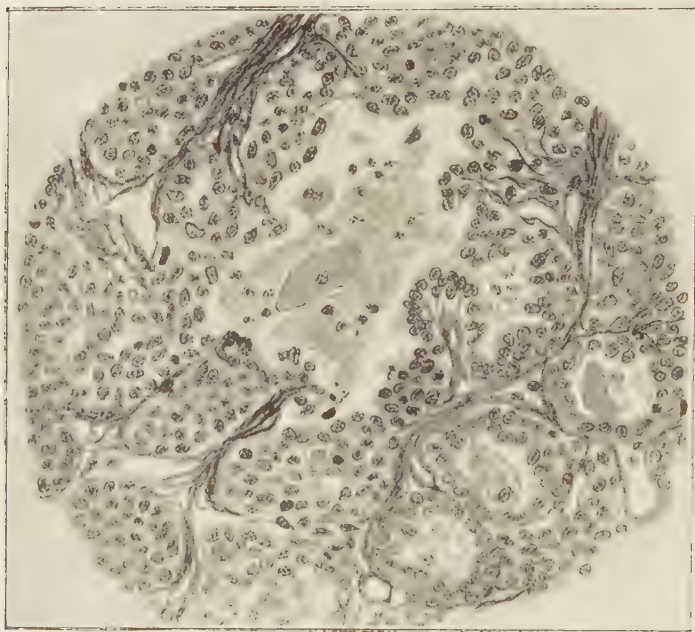


FIG. 11. — Glande thyroïde en adénomatosé très accusée.

Il y a donc adénomatosé avec comblement des vésicules. Cet adénome thyroïdien évolue nettement vers l'épithélioma : on ne voit pas de mitoses, mais on rencontre de très nombreuses inégalités nucléo-cytoplasmiques.

Le rat 261 présente au point de vue conjonctivomusculaire les mêmes lésions.

b) EXAMEN MICROSCOPIQUE DES TUMEURS.

Les tumeurs que nous avons obtenues appartiennent toutes au type sarcome : formées de cellules de la lignée conjonctive avec lacunes sanguines très importantes, mais d'après la prédominance d'un type particulier de cellules, trois formes particulières peuvent être réalisées.

1° Les plus nombreuses, rats 271, 267, 289, 294, appartiennent au type du *sarcome fibroblastique*. Voici la description des coupes de la tumeur 271.

Hématéine-érythrosine-safran. — Il existe un grand polymorphisme cellulaire. Certains corps protoplasmiques sont assez larges, d'autres sont effilés, d'autres, enfin, sont petits et globuleux. On observe par places un véritable blastème, dans lequel les éléments cellulaires pullulent sans apparence de stroma et sans présenter d'orientation bien définie.

Mais le type général de la tumeur est fibrocytaire et assez homogène. Sur ce fond tranchent çà et là des cellules à cytoplasme étalé plus ou moins anguleux et polyédrique. Cytoplasme et noyaux sont hyperchromatiques et se détachent nettement des autres cellules allongées. Ces grandes cellules à protoplasma rameux, à noyaux irréguliers, anormaux, constituent de véritables cellules géantes de tumeurs, comme on en rencontre dans les sarcomes. Un autre type est représenté par une cellule géante à corps cytoplasmique dense, compact, muni d'un noyau à forme « d'œil d'oiseau ». Il existe aussi, mais plus rarement, de grands éléments volumineux multinucléés, à trois noyaux inégaux à bords anguleux, rappelant les cellules du type réticulo-endothélial. On note la présence de quelques foyers géodiques, dans lesquels les cellules sont plus ou moins dégénérées.

Des grains de benzopyrène sont inclus dans certaines cellules. En un point de la préparation, un fragment de benzopyrène est circonscrit par des cellules, se disposant en une sorte de cavité recouverte par des cellules polystratifiées,

fibrocytaires, polymorphes, formant anneau. Le plus souvent, enfin, les grains de benzopyrène sont libres. On trouve des vaisseaux contenant du sang hémolysé. On est en plein tissu conjonctif : on ne repère pas de fibres musculaires, certaines travées fibreuses pourraient faire penser à du tissu musculaire. Il s'agit, en réalité, de travées de collagène (fig. 12 et 13).

L'hématoxyline au fer van Gieson montre bien, en effet, qu'il y a beaucoup de collagène dans cette tumeur. De très nombreuses cellules en sont pour ainsi dire encadrées : la collagénèse est parfois tellement exubérante qu'elle paraît masquer en partie dans certaines zones les éléments cellulaires.

La collagénèse est irrégulièrement répartie et, à côté des zones que nous venons de décrire, il y a des zones où les éléments cellulaires existent pour ainsi dire librement, sans formation de soutien. Ça et là, entre les fibres et les cellules, on voit des fentes non revêtues d'endothélium.

Ziehl. — Ces lacunes sont parfaitement bien définies par la coloration au Ziehl-Nelsen : elles n'ont pas de parois propres, et bon nombre d'entre elles sont bordées directement par les éléments tumoraux. On les reconnaît sur la coupe aux globules rouges formant des amas rouges sur le fond bleu de la coupe.

Mucicarmin. — Il n'y a pas de mucicarminophilie. Il n'y a pas de tissu muqueux dans cette tumeur, ni de dégénérescence myxomatoïde.

Le May Grünwald fait ressortir les dispositions cellulaires que nous avons décrites, sans foyers lymphocytaires ni réaction macrophagique : ce fait est important, car il prouve qu'il ne s'agit pas là de fausses tumeurs par réaction de corps étrangers.

En résumé, le polymorphisme cellulaire est assez grand, mais les fibroblastes dominent la préparation : disposés en travées coupées dans divers sens, ils tendent à donner à la

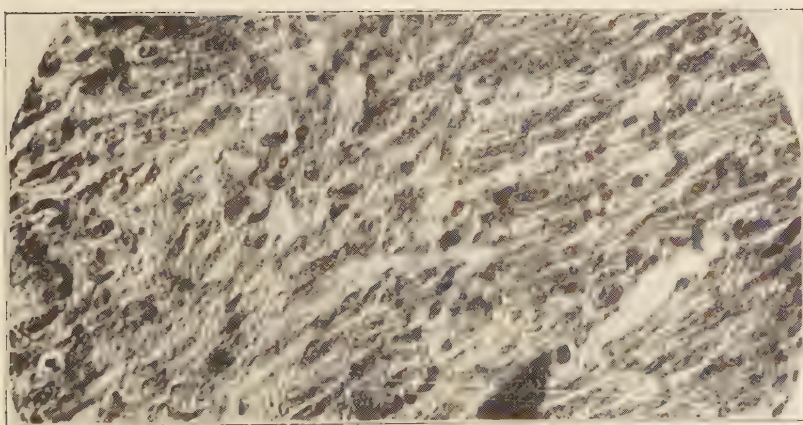
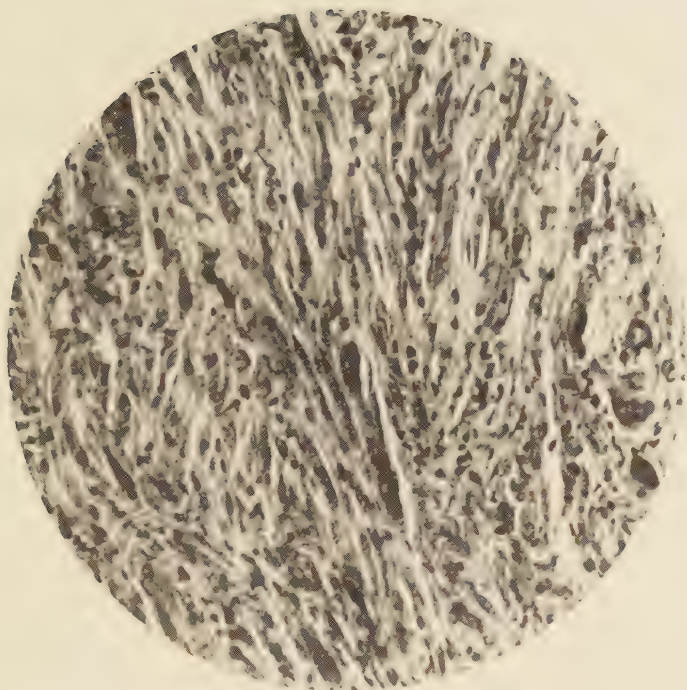


FIG. 12 et 13. — Sarcomes fibroblastiques : Rats 271 et 294.

coupe un aspect assez uniforme, et ce n'est que par endroits qu'apparaissent des cellules de type différent.

Les rats 267, 289, 294 présentent exactement le même type. La figure 12 représente la tumeur du rat 294. Celui-ci présente, en outre, dans le tissu cellulaire, au-dessus d'une couche musculaire, un adénome en voie de transformation épithéliomateuse : boyaux de cellules tendant parfois à former des amas arrondis à une extrémité avec des ébauches de lumière centrale. Il s'agit très probablement d'un adénome sudoripare, une des injections ayant été poussée peut-être dans l'épaisseur même du derme.

2° Deuxième type de tumeur :

Dans un deuxième type de tumeur, auquel appartient le rat 265, traité par les rayons X, le polymorphisme est encore plus grand. Nous savons que la radiothérapie provoque de la picnose et qu'une modification cellulaire de début est précisément la macrocytose, mais nous ne pensons pas qu'elle suffise à expliquer l'aspect véritablement monstrueux des cellules de cette tumeur. Cette manière de voir a été pleinement confirmée par l'examen de la tumeur 228, qui est absolument superposable à la précédente sans avoir jamais subi de radiothérapie.

Hématéine-érythrosine-safran. — Cette coloration nous permet déjà de voir que la tumeur présente deux sortes d'éléments :

- d'une part, des cellules;
- d'autre part, des fibres élastiques groupées par endroits en feutrage dense et serré.

On peut voir également, en un coin de la coupe du tissu musculaire, dont les travées sont, à la limite du tissu conjonctif, pénétrées et séparées par des boyaux néoplasiques. Nous étudierons mieux chacun des éléments principaux de la tumeur sur des colorations spéciales.

Le May Grunwald Giemsa nous montre tout d'abord des

cellules extrêmement volumineuses, polyédriques, à gros noyaux multiples accumulés, ayant une disposition caténaire.

Les grosses cellules possèdent parfois des noyaux picnotiques. Elles forment dans leur ensemble des travées cellulaires ne possédant pour ainsi dire pas de stroma, donnant l'impression d'une culture de tissu extrêmement vivace où le développement cellulaire dépasse, par la rapidité de sa croissance, le développement collagène. Ces nappes cellulaires voisinent avec de véritables nappes protoplasmiques où l'on trouve, de place en place, des résidus cellulaires, et des restes de noyaux en picnose. Plus loin, enfin, ces nappes cellulaires elles-mêmes se désagrègent, conduisant à une dégénérescence amorphe du cytoplasme (fig. 14 et 15).

A côté de ces énormes cellules, dont nous venons de décrire l'évolution anatomique, et qui sont caractéristiques de la coupe, il existe de très nombreuses cellules rondes, petites, qui sont pour ainsi dire toutes en mitoses, mitoses souvent picnotiques.

On trouve de grandes cellules à noyau allongé, d'allure fibroblastique. Les cellules discoïdes à deux noyaux, dont la chromatine est répartie en deux ou trois grains, ne sont pas rares. Dans l'ensemble, il faut noter la grosse fréquence des anomalies nucléaires et nucléolaires. La picnose nucléaire aboutit souvent à l'existence de boules chromatiques d'origine nucléaire à l'état de liberté.

On ne trouve pas de cellules éosinophiles, pas de matzellen, pas de cellules araignées.

Ces cellules, extrêmement polymorphes, s'intriquent, formant des rubans limités par un collagène très grêle. En d'autres points de la coupe, le stroma réagit violemment.

L'hématoxyline au fer van Gieson nous montre, en effet :

D'une part, des linéaments de collagène, minces, ténus, entourant des groupes de cellules, avec parfois des cellules du type plat, onduleux, rappelant des dispositions réticulo-endothéliales;

D'autre part, des bandes de tissu fibreux réparties çà et là

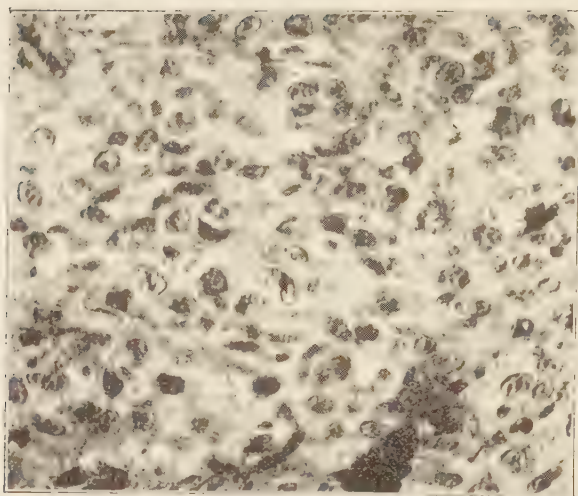


FIG. 14. — Rat 265 : Sarcome à cellules polymorphes.
Cellules géantes avec figures de mitose et multinucléarité.

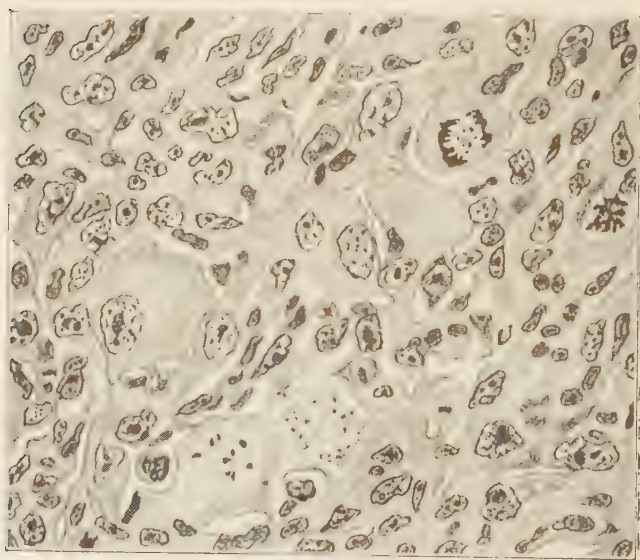


FIG. 15. — Rat 278 : Sarcome à cellules polymorphes.
Cellules géantes, type rhabdomyosarcome.

dans la tumeur, où la collagénèse devient extrêmement intense, s'accompagnant parfois d'un développement considérable de fibres élastiques : il y a une part de véritable élastome, que l'on met en évidence par le *Weigert* (fig. 16).

Mucicarmin. — Pas de mucicarminophilie.

Çà et là, quelques foyers lymphocytaires sans centre germinatif, quelques fibres élastiques étreintes dans le tissu fibreux.

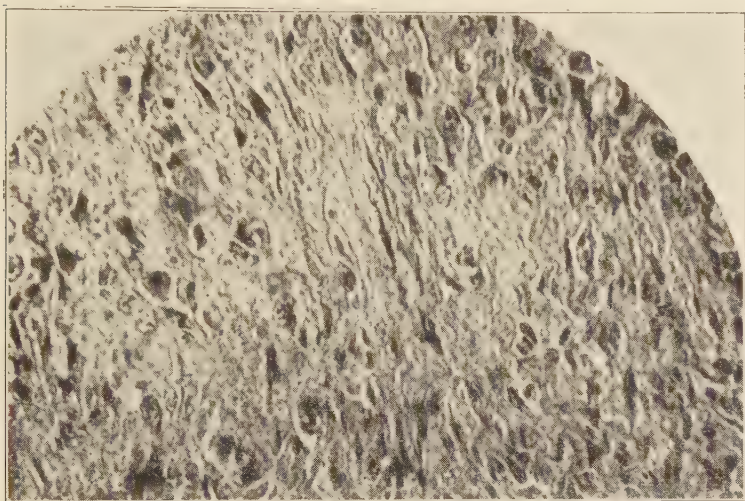


FIG. 16. — Rat 265 : Sarcomes polymorphes, fibres élastiques.

Nombreuses fentes sanguines de néoformation avec parfois bourgeons cellulaires intralacunaires (métastases).

Au Scarlach, au Soudan : peu de lipoïdes, peu de cholestérine, par endroits accumulation de graisse libre, graisse dans certaines cellules réduites par picnose.

En résumé, il s'agit d'un sarcome à cellules extrêmement polymorphes dont le caractère dominant nous semble tiré de l'association d'une collagénèse très marquée en certains points, doublée même d'élastome en d'autres points, avec une culture cellulaire très vivace où presque toutes les cellules sont en mitoses très souvent anormales, et prédominance de véritables cellules géantes tumorales.

A ce type de tumeur appartient également la tumeur du rat 278, qui se distingue cependant de la précédente par la diminution de la réaction collagène. Au point de vue cellulaire, la description est superposable à celle du sarcome précédent. En outre, cette tumeur présente d'une façon particulièrement nette un processus que le rat 257 nous avait déjà permis de soupçonner, à savoir l'origine musculaire de ces sarcomes polymorphes à cellules géantes. En bordure de la tumeur nous trouvons, en effet, une bande de tissu musculaire qui présente des lésions très intéressantes : on constate, en effet, à la limite du tissu tumoral et musculaire, une bande dans laquelle les deux tissus s'intriquent. On pourrait soutenir l'hypothèse qui, la première, se présente à l'esprit : la tumeur envahit le muscle. En examinant soigneusement la coupe, nous croyons qu'il faut, au contraire, penser que le muscle engendre la tumeur. On voit, en effet, de très nombreuses fibres musculaires déjà séparées du tissu musculaire et qui présentent deux ou trois noyaux parfois en mitose. Ces figures nucléaires étant entourées sur toute leur périphérie d'une bordure de sarcoplasme musculaire. Cette bordure devient de plus en plus mince quand on se dirige vers la tumeur. C'est ainsi qu'on voit certaines cellules d'aspect encore musculaire en pleine tumeur, puis, progressivement, les cellules musculaires ne persistent plus qu'à l'état de vestiges et font place uniquement aux grandes cellules géantes, caractéristiques de ce genre de tumeur. Nous n'avons jamais pu mettre en évidence dans ces grandes cellules de myofibrilles. Nous pensons qu'il s'agit tout de même d'un sarcome d'origine musculaire, d'un rhabdomyosarcome, dont l'évolution, que nous avons décrite, aboutirait à la perte de tout caractère différentiel primitif.

3° Le troisième type de tumeur est réalisé par la tumeur du rat 279 et la biopsie du rat 277.

Hématéine-érythrosine-safran. — Le polymorphisme cellulaire est assez grand, à tel point qu'on pourrait parler, au premier abord, de sarcome à cellules polymorphes. En réa-

lité, le type réalisé est tout à fait différent du précédent : il y a moins de variété dans les cellules, le fond de la coupe est plus uniforme, constitué surtout par trois sortes de cellules (fig. 17) :

a. Des cellules allongées, fusiformes, disposées en bandes, en travées coupées tantôt longitudinalement, tantôt transversalement; ces cellules à noyaux plus ou moins gros, irréguliers dans leurs formes et dans leur taille, mais généralement plus ou moins allongés, ont l'allure générale des fibroblastes.

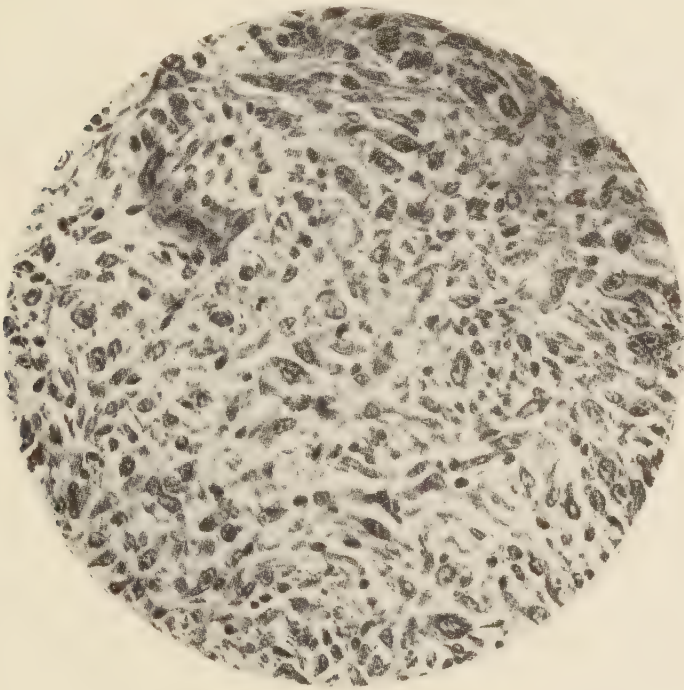


FIG. 17. — Sarcome de type intermédiaire.

On voit les grandes cellules plates, angulaires, de type réticulo-endothélial.

β. Des cellules rondes, petites, à noyaux souvent picnotiques, à protoplasma acidophile, avec figure de mitoses assez fréquentes.

γ. Noyées dans ces deux sortes d'éléments cellulaires, on

trouve des grandes cellules à contours parfois arrondis, plus souvent, au contraire, polyédriques et anguleuses, plus ou moins aplaties et poussant des prolongements. Ces cellules ont des noyaux plurilobés ou multiples. Le protoplasma est beaucoup moins acidophile et la taille plus petite que dans les cellules géantes du sarcome 263. Ces grandes cellules sont telles qu'on en voit dans les réticulo-endothéliomes et les réticulo-endothéliosarcomes. Elles offrent beaucoup d'analogie dans leur forme, leur taille, leur coloration, leurs noyaux, avec ces gigantocytes que nous avons rencontrés dans la rate de quelques-uns de nos animaux, cellules pour lesquelles notre maître, le Professeur Sabrazès, admet une origine réticulo-endothéliale.

Le collagène n'est pas abondant, ainsi qu'on peut s'en rendre compte par l'hématoxyline au fer van Gieson. Il existe des champs sans fibre conjonctive aucune. On ne voit pas de myofibrilles dans les grandes cellules.

Au Weigert, il existe quelques fibres élastiques, surtout vers la périphérie. Au centre, on en rencontre très peu. Le Ziehl permet de voir des lacunes sanguines sans parois propres, contenant des globules rouges à l'intérieur.

En résumé, il semble s'agir d'un sarcome à cellules polymorphes, mais où le polymorphisme cellulaire est davantage un polymorphisme d'espèce qu'un polymorphisme d'individu. Il existe trois sortes de cellules, lesquelles n'offrent pas entre elles ces différences énormes que nous avons rencontrées dans le type précédent, défiant toute description. Les fibroblastes ne sont pas rares dans ce troisième type : Il s'agirait donc d'un type intermédiaire aux deux précédents, du point de vue morphologique tout au moins. L'origine de ce sarcome, du fait de l'aspect de ces grandes cellules plates, doit être recherchée dans le système réticulo-endothélial : le caractère cytologique dominant est de l'ordre des réticulo-endothéliomes et réticulo-endothéliosarcomes.

Ajoutons que la tumeur du rat 279 semble être en voie de dégénérescence. On trouve, en effet, des plages nécrotiques

où les cellules perdent leurs contours, le protoplasma formant une masse grumeleuse dans laquelle on distingue des noyaux picnotiques. Ces zones de dégénérescence sont occupées par de nombreux polynucléaires également altérés. Il semble qu'il s'agisse là d'un processus inflammatoire qui a provoqué la dégénérescence et la destruction des cellules cancéreuses : cet animal présente un foyer d'infiltration lymphoplasmocytaire dans le poumon. Par ailleurs, son état général n'avait pas décliné et sa tumeur n'avait pas une tendance extensive égale aux autres. On pourrait supposer que le processus néoplasique a été bridé dans son évolution par un processus inflammatoire, lui-même assez bénin. Un Gram de la tumeur a montré un germe en diplocoque, Gram positif, analogue à celui que nous avons trouvé sur d'autres rats, d'un lot différent toutefois.

Tableau d'expérience des rats ayant vécu plus de trois mois.

	Date d'apparition de la tumeur.	Observations.
Rat n° 294.....	131 ^e jour	Tumeur de la grosseur d'une noisette du type fibroblastique + Tumeur épithéliale.
Rat n° 277.....	146 ^e jour	Biopsie : Tumeur intermédiaire; tumeur grosse comme une mandarine, ulcérée.
Rat n° 289.....	139 ^e jour	Tumeur type fibroblastique; pas de métastase.
Rat n° 279.....	136 ^e jour	Tumeur en voie de nécrose; type intermédiaire; pas de métastase.
Rat n° 267.....	132 ^e jour	Mort spontanée par pneumococcie; tumeur fibroblastique; pas de métastase.
Rat n° 278.....	126 ^e jour	Tumeur grosse comme une noix; type rhabdomyosarcome; métastases ganglionnaires.
Rat n° 265.....	122 ^e jour	Mort après 2 séances de radiothérapie; type rhabdomyosarcome; métastase ganglionnaire.
Rat n° 271.....	118 ^e jour	Tumeur de la grosseur d'une orange; type fibroblastique; métastases pulmonaire et ganglionnaire.

c) EXAMEN DES ORGANES DES RATS INJECTÉS (Benzopyrène).

Système ganglionnaire. — Nous avons trouvé des ganglions chez les rats n^{os} 265, 278, 271. Nous avons trouvé, en outre, chez presque tous les rats, un petit noyau dur médiastinal.

A l'examen histologique des ganglions du rat 265, nous en avons découvert un, petit, microscopique, dans lequel, au faible grossissement, on découvre très nettement deux zones : une zone lymphoïde normale; une zone métastatique. Celle-ci est constituée de cellules polyédriques imbriquées, faisant figure d'épithéliomas : les cellules ont une disposition rubanée. La nature de cette métastase d'allure épithéliomateuse, chez un animal porteur d'un sarcome à cellules polymor-

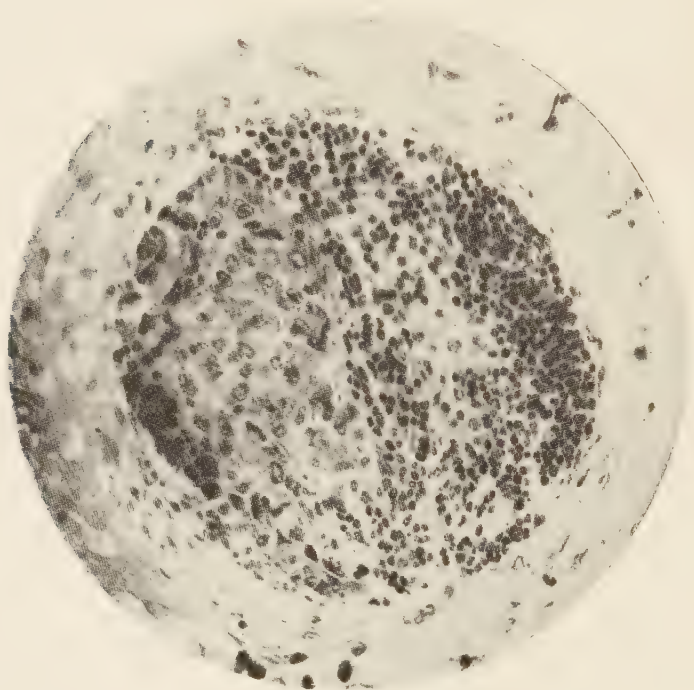


FIG. 48. — Métastase ganglionnaire.

phes, pose un problème difficile à résoudre : peut-être — et c'est là l'hypothèse la plus simple — s'agissait-il d'une tumeur double épithéliale et conjonctive, la tumeur épithéliale ayant métastasé dans le ganglion ? On peut également se poser la question d'une transformation sarcomatoïde de cellules épithéliales. On sait, en effet, que les métastases

reproduisent souvent mieux que la tumeur elle-même le type histologique du tissu de départ. Ou encore était-ce, dans un îlot de ganglions, une réaction de réticulo-endothéliome, simulant l'épithélioma ? C'est là une question à laquelle nous n'apportons pas de réponse, nous contentant de signaler le fait.

Le ganglion 271 présente une métastase du type fibroblastique, analogue à la tumeur mère.

Le ganglion du rat n° 278 présente à la périphérie une capsule sous laquelle on voit une bordure lymphocytaire. Le centre est complètement dégénéré : on y voit une nappe cytoplasmique granuleuse, au milieu de laquelle se trouvent parfois des noyaux picnotiques; on voit des figures en œil de pigeon multiples. De place en place, quelques cellules néoplasiques ont conservé une certaine individualité. Le plus souvent, on ne voit guère que des contours flous et estompés. Il s'agit donc d'une métastase ganglionnaire complètement dégénérée : le ganglion semble s'être effondré sous la poussée néoplasique.

Rate. — La capsule paraît peu épaissie, on voit quelques traînées fibreuses, mais assez peu nombreuses; les parois vasculaires sont, de même, un peu épaissies. Les corpuscules de Malpighi sont nettement différenciés. On distingue d'assez nombreux gigantocytes, de très nombreuses hématies infiltrant la pulpe rouge, quelques prolymphocytes; mais il n'y a pas de métastase.

En résumé, la rate, un peu congestionnée, est en légère hyperactivité. Nous n'avons pas retrouvé, malgré les doses relativement importantes de benzopyrène utilisées, l'atrophie scléreuse de la rate décrite par Picard et Landuron.

Foie. — On ne trouve pas de métastase. Il paraît normal dans son aspect général. On note, néanmoins, la présence d'une légère congestion, avec quelques foyers d'infiltration leucocytaire à noyaux picnotiques, et ceci dans quelques cas seulement.

Reins. — Nous n'avons trouvé ni métastase, ni lésions particulières, sauf chez le rat n° 267, mort de pneumococcie, qui présente des lésions de néphrite aiguë avec congestion accentuée; l'hématéine a révélé, colorées en violet, des concrétions calcaires (très probablement de la région du bassin), et entourées d'infiltration leucocytaire.

Surrénales. — Il n'existait pas de lésions apparentes.

Poumons. — Dans le poumon du rat n° 271, nous avons découvert une métastase pulmonaire.

Il faut noter les modifications cellulaires des cellules métastatiques, qui ont perdu leurs caractères fibroblastiques, devenant plus étalées, plus larges, prenant un caractère de cellules réticulo-endothéliales ou épithéliales. Nous avons remarqué ce même phénomène dans les métastases ganglionnaires (fig. 49).

Thyroïde. — Notons tout d'abord l'extrême difficulté que l'on a à prélever cet organe : les rats et les souris ont, en effet, une thyroïde qui ne forme pas une entité anatomique bien différenciée : il faut prélever tout le paquet glandulaire compris entre le sternum et la mâchoire, devant la face antérieure des voies aériennes. Dans cet amas, on trouve des glandes salivaires des types séreux et muqueux, de la graisse, et, au milieu de celle-ci, une glande constituée par des amas vésiculaires, remplis parfois de colloïde : l'ensemble de la glande n'occupe qu'une superficie assez limitée, à peu près la moitié d'une glande salivaire.

Chez nos animaux, la thyroïde semble se présenter avec des caractères assez spéciaux : sur le rat n° 257, nous avons noté cette adénomatose considérable du tissu thyroïdien, qui est à la marge de la cancérisation; chez les rats porteurs de tumeurs, la thyroïde se présente sous forme de vésicules à cellules hautes, à lumière pour ainsi dire inexistante. Dans quelques-unes d'entre elles, il persiste encore un peu de colloïde. Cet état correspond à l'état d'hyperactivité de la

glande. Peut-être faut-il voir là une réaction de défense de l'organisme ?

Action sur les fonctions de reproduction. — Jean Bernard, dans sa thèse sur les injections intramédullaires de goudron, signale une diminution, ou même une abolition de la fonction de reproduction chez les rats expérimentés. Il pose l'hypothèse d'une action du goudron sur les ovaires ou d'une

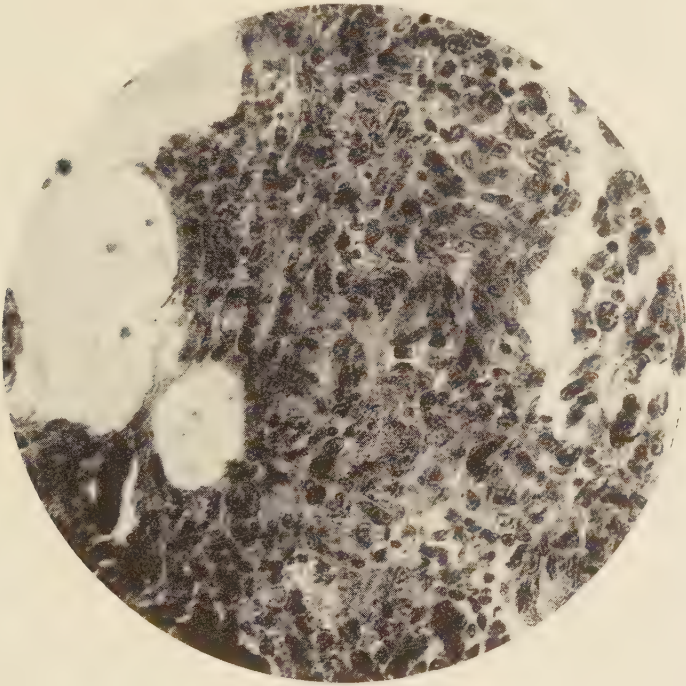


FIG. 49. — Métastase pulmonaire.

action de la moelle sur ces ovaires. Nos rats, injectés au benzopyrène, n'ont marqué aucune diminution de cette fonction de reproduction.

Sang. — La plupart des rats n'ont pas présenté de grosse modification et avaient des formules de l'ordre suivant :

Leucocytes, 8.000 à 9.000 par mme.;

Plaquettes sanguines, légèrement diminuées;

Lymphocytes, 35 p. 100;

Monocytes, 10 p. 100;

Monolobés, 10 p. 100;

Polynucléaires neutrophiles, 45 p. 100.

Nous avons trouvé des modifications chez trois rats :

Le rat n° 265, qui a présenté une légère leucopénie (5.000 leucocytes) avec abaissement des polyneutrophiles (34 p. 100) : la séance de radiothérapie suffit à expliquer ces faibles modifications.

Le rat n° 267, lui, avait de la polynucléose à 56 p. 100, ce qui s'explique aussi par l'infection microbienne qui a causé sa mort.

Enfin, le rat n° 271 a présenté une réaction médullaire; le chiffre des globules blancs s'élève environ à 15.000. Les hématies présentent de l'anisocytose, de la poikilocytose et de la polychromatophilie. Il existe de nombreux petits lymphocytes, lymphocytes leucocytoïdes, cellules assez difficiles à classer, ayant un noyau plus ramassé, plus concentré que les hématies nucléées, avec lesquelles il ne faut pas les confondre. On ne trouve ni éosinophilie ni matzellen, pas d'hématie basophile; polynucléaires assez nombreux. Dans l'ensemble, donc, réaction myélocytaire avec polynucléose.

Au point de vue chimique. — Nous avons recherché :

— le cholestérol;

— la calcémie.

Nous ferons tout d'abord remarquer la difficulté de pareilles recherches quand on expérimente sur le rat, car, même en saignant complètement l'animal, il est difficile de se procurer plus de 4 à 5 cm³ de sang; le rat a, par ailleurs, un sang qui se coagule très vite, ce qui augmente encore la difficulté du prélèvement ; nous n'avons donc pu pratiquer qu'un nombre restreint d'examen.

Chez le rat normal, nous avons trouvé une calcémie de 118 milligrammes et un taux de cholestérol de 0 g. 98.

Chez les rats d'expérience n^{os} 271, 278, 279, 289, nous avons obtenu des taux de cholestérol sanguin de 0,76, 0,68, 0,74, 0,86.

La calcémie n'a été pratiquée que dans deux cas : on a obtenu 119 milligrammes pour le rat n^o 271, et 118 milligrammes sur le rat n^o 289.

En conséquence, nous voyons par ces chiffres, malheureusement trop peu nombreux, que le cholestérol a une tendance très nette à être diminué chez le rat cancéreux : nos dosages de contrôle ont été pratiqués chez des rats sains qui avaient le même âge et qui suivaient un régime identique aux rats d'expérience. La calcémie, par contre, n'a aucune tendance à diminuer. Une pareille constatation paraît troublante, car l'on sait qu'une des caractéristiques du terrain cancéreux est l'élévation du taux du cholestérol. Ceci semble être un argument de plus en faveur de la différence qu'il faut faire entre le cancer expérimental et le cancer spontané : alors que le second est la résultante d'une foule de facteurs locaux et généraux, parmi lesquels l'existence d'un terrain cancérisable joue un rôle certain, le premier est, lui, le fruit direct de l'action d'un produit éminemment cancérigène sur les cellules environnantes. Dans ce cas, il ne serait pas surprenant que l'animal cherche à mettre en action ses défenses organiques contre ce processus néoplasique, et nous nous expliquons ainsi fort bien que l'on trouve dans le cancer *expérimental* des modifications humorales opposées à celles que l'on peut trouver dans le cancer *spontané*.

Nous avons beaucoup regretté de n'avoir pas constaté de tumeur spontanée chez les rats de l'élevage pendant le cours de nos expériences, car nous n'aurions pas manqué de doser leur cholestérol. Ces recherches nous semblent intéressantes, et nous regrettons, encore une fois, de n'avoir pu les mener sur une échelle plus vaste.

En résumé : Sur 17 rats mis en expérience par nous : 3 sont morts, mais d'affection intercurrente, et, dans les trois premiers mois, 2 d'entre eux, morts respectivement 60 et 75 jours après le début de l'expérience, présentaient des lésions sarcomateuses au début. Les autres rats ont disparu au cours du troisième mois.

8 ont vécu plus de trois mois. Tous ont développé des tumeurs sarcomateuses au point d'injection, entre le 109^e et le 132^e jour. L'un d'eux présentait une *métastase pulmonaire*. 3 autres avaient des *métastases ganglionnaires*.

Nous avons donc obtenu, 100 p. 100 de résultats positifs, sur les animaux ayant vécu plus de trois mois. Le vecteur employé a été le *benzène*.

Ainsi est établi le fait que l'*huile d'olive* joue peut-être un rôle adjuvant dans la naissance des tumeurs, mais que ce rôle est purement accessoire et assez faible.

Il n'y avait pas de réaction inflammatoire dans les tumeurs constituées, ce qui prouve bien que la tumeur est le résultat d'une évolution cellulaire maligne, et non d'une inflammation chronique plus ou moins irritante pour les cellules voisines.

B. — *Souris*.

Nous avons pratiqué chez ces animaux des injections sous-cutanées et des badigeonnages.

1^o Injections sous-cutanées.

Deux lots de 6 souris ont été mis en expérience. L'élevage de souris de la Fondation Bergonié donne très peu de cancers spontanés. Il s'agit toujours, dans ce cas, d'adénocarcinomes de la glande mammaire, ainsi que nous avons pu nous en rendre compte par l'examen de quelques-unes de ces tumeurs.

L'âge des souris n'est pas connu de façon exacte : il s'agit

de souris âgées de 6 mois à 1 an. Les souris ont reçu la même alimentation qu'avant leur mise en expérience : pain trempé dans le lait.

Nous avons d'abord tenté de faire les expériences avec une solution benzénique de benzopyrène à 0,03 p. 100. Avec 1 cm³ de cette solution, tous les animaux sont morts. C'est alors que nous avons utilisé la même solution qui nous servait pour les badigeonnages, solution à 1 p. 100 qui nous permettait d'injecter des doses relativement fortes de benzopyrène avec une faible quantité de benzène. Nous avons pratiqué les injections dans la région pectorale : 1/10 de cm³ tous les dix jours, pratiquant en tout six injections.

INCIDENTS. -- La souris est un animal très fragile, et, malgré nos précautions, nous avons perdu 4 souris dans un lot, et 1 souris dans l'autre. La mort se produit au moment de l'injection : l'animal est pris d'un tremblement généralisé, sa respiration est rapide, courte et superficielle. L'animal esquisse quelques mouvements de défense, puis se couche sur le côté et ne tarde pas à mourir. Ces phénomènes sont, on le voit, très analogues à ceux présentés par les rats.

Après la deuxième injection, nous avons constaté sur la peau environnant le point d'inoculation des phénomènes réactionnels : chute des poils, ulcération, formation d'une croûte. Ces phénomènes ont persisté tout le temps qu'a duré la série d'injections, mais ont complètement disparu un mois après la dernière piqûre. A ce moment-là, c'est-à-dire trois mois après le début des expériences, 2 souris du lot A et 3 souris du lot B sont encore en vie. 2 souris, une dans chaque groupe, sont porteuses de petites tumeurs de la région thoracique : les tumeurs ont donc apparu du 90^e jour au 100^e.

Les 2 souris porteuses de tumeur ont un état général plus atteint que les autres. Au cours de l'évolution de la maladie, on note la chute des poils en des points éloignés de la région injectée : la partie postérieure du dos, chez l'une, et la

région de la nuque, chez l'autre, sont le siège d'une raréfaction des poils de plus en plus marquée, à tel point que la peau apparaissait rose et glabre quand ces souris ont été sacrifiées. On note également des périodes de dépression qui nous font craindre à plusieurs reprises la mort prématurée des animaux. Localement les tumeurs croissent lentement et finissent pas s'ulcérer, atteignant alors la taille d'une noisette.

Les souris ont été sacrifiées après cinq mois d'expérience. La tumeur avait ulcéré la peau sans l'envahir cependant, adhérent par contre largement au plan profond. La tumeur est d'aspect sarcomateux, dure en certains points, molle en d'autres, succulente à la coupe. Nous avons noté la présence de ganglions dans les deux aisselles. Pas de métastases viscérales apparentes.

Les autres souris ayant subi le même nombre d'injections n'ont présenté rien d'anormal macroscopiquement.

EXAMEN HISTOLOGIQUE DES TUMEURS.

Souris 281. — Il s'agit d'un sarcome fibroblastique analogue à ceux que nous rencontrés chez les rats, avec nombreuses lacunes sanguines, sans paroi propre, contenant des globules rouges. Nous ne referons pas la description détaillée de cette tumeur, puisqu'elle rappelle un type déjà décrit : elle est formée essentiellement de cellules allongées, fusiformes disposées par faisceaux coupés dans divers sens, avec formation de collagène en assez grande quantité. Signalons qu'en bordure de la préparation il existe une bande de tissu musculaire, et la tumeur, dans cette région, prend le type d'un sarcome polymorphe. Il y a là un rapprochement qui ne peut que confirmer l'opinion que nous avons émise précédemment, à savoir que le sarcome polymorphe est d'origine musculaire. Quels rapports unissent le sarcome polymorphe au sarcome fibroblastique ? Il est possible qu'il

n'y ait là que l'évolution d'une seule et même cellule, mais cela nous paraît peu probable. L'existence sur une même coupe de deux types de tumeurs tient, sans doute, à l'action du benzopyrène sur plusieurs tissus voisins, chacun réagissant suivant le mode qui lui est propre.

L'examen microscopique de la tumeur 286 ne pouvait que renforcer cette opinion. Il y a en effet sur cette coupe deux types de tumeurs côte à côte :

— une tumeur sarcomateuse, réalisant le type de sarcome intermédiaire décrit chez le rat, où petites cellules rondes, fibroblastes et grandes cellules plates sont également réparties;

— une tumeur épithéliale, qui est d'origine mammaire : elle affecte l'allure générale des adénocarcinomes : boyaux cellulaires allongés séparés par des travées de collagène minces mais nettes. Parfois les cellules se disposent en amas arrondis. Le centre des boyaux ou des amas est parfois creusé de cavités remplies d'une substance granuleuse. Dans celles-ci, on distingue des restes de cellules avec noyaux picnotiques. Les cellules constituant la tumeur sont d'un caractère épithéliomateux très net : grandes cellules bien unies les unes aux autres, et présentant des irrégularités nucléaires et de nombreuses figures de mitose. Cet épithélioma et ce sarcome côte à côte ne peuvent guère s'expliquer que par l'action directe de benzopyrène sur le tissu épithélial d'une part, sur le tissu conjonctif de l'autre. Une autre hypothèse est cependant possible : la tumeur épithéliale s'est manifestée à l'occasion du développement de la tumeur conjonctive. Dans cette hypothèse, il est d'ailleurs difficile d'établir un lien génétique entre ces deux manifestations néoplasiques.

L'examen des organes de ces deux animaux n'a pas montré de métastases. Poumons, foie, reins, surrénales, étaient entièrement normaux. La rate présente une tendance à l'homogénéisation : pulpe blanche et pulpe rouge sont difficiles à distinguer. Il y a, en outre, une réaction à gigantocytes très importante. Ces grandes cellules, parfois multi-

nucléées, se voient en grand nombre dans chaque champ microscopique. Nous avons constaté l'existence d'une pareille réaction chez d'autres animaux d'expérience. Il s'agit, croyons-nous, d'une réaction de défense d'un organisme en état de souffrance. L'examen des ganglions a montré une métastase chez la souris 281.

Les autres souris n'ont pas présenté de tumeurs : nous avons pratiqué systématiquement l'examen du tissu cellulaire de la région pectorale. La souris 282 a présenté des lésions intéressantes : entre deux bandes de tissu musculaire se trouvait, en effet, une zone en voie de transformation sarcomateuse : à la bordure des deux tissus, grandes cellules géantes d'origine musculaire, puis des cellules conjonctives à gros noyaux irréguliers avec figures de mitose. Il semble qu'il y ait là le point de départ d'une tumeur. Dans le cou, cette souris présentait une masse glandulaire plus volumineuse que d'habitude. Dans cette masse, se trouve des glandes salivaires, des ganglions sans modifications de structure appréciable, enfin, une glande en état d'adénomatose très marquée : cavités multiples bordées par des cellules cylindriques hautes, avec figures de mitoses nombreuses. Ces cavités ont une lumière parfois très réduite, parfois même il existe à peine un amas cellulaire. En bordure, on voit quelques vésicules typiques contenant de la colloïde : il s'agit d'une thyroïde en état d'adénomatose.

Le cas de cette souris est absolument superposable à celui du rat 237 : ce double rapprochement entre une tumeur maligne au début et un état d'adénomatose très marquée de la glande thyroïde a peut-être une signification biologique importante.

Nous avons pratiqué des examens de sang à tous nos animaux.

Nous avons trouvé des formules très voisines les unes des autres et du type suivant :

Lymphocytes, 30;

Monocytes, 8;

Polynucléaires, 42.

Le nombre des globules blancs n'a pas été compté à l'hématimètre : on pouvait approximativement le fixer entre 5.000 et 8.000 globules blancs.

Les hématies granuleuses sont assez nombreuses (15 à 20 par champ).

La souris 282 présente une légère réaction lymphocytaire, caractérisée par la présence de lymphoblastes à protoplasma très basophile, des lymphocytes leucocytoïdes, cellules assez difficiles à distinguer des hématies nucléées, quelques cellules à morphologie macroblastique (noyau un peu radié et fissuré). Ces modifications ne sont cependant pas très importantes.

En résumé, sur 7 animaux ayant vécu plus de trois mois, nous n'avons obtenu que 2 tumeurs macroscopiquement visibles, avec 1 *métastase ganglionnaire* et 1 tumeur au début. Les tumeurs obtenues étaient de nature *sarcomateuse*. Dans un cas il y avait association avec une tumeur épithéliale.

L'action du benzopyrène chez la souris est moins intense ou moins rapide que chez le rat.

2° Badigeonnages.

Nous avons mis en expérience un lot de 6 souris, que nous avons badigeonnées, 2 fois par semaine, avec une solution benzénique de benzopyrène à 1 p. 100. Nous avons, au préalable, coupé les poils des animaux sur la surface à badigeonner. Celle-ci occupait la face supérieure du cou et s'étendait sur le dos jusqu'à la pointe de l'omoplate, occupant à peu près 2 cm². Le badigeonnage était fait à l'aide d'un pinceau et avait une durée de une minute environ. Nous avons perdu 2 souris à la suite de nos premiers badigeonnages. La souris badigeonnée présente tout d'abord une phase d'excitation, parcourant le bocal dans tous les sens. A cette phase succède une phase d'abattement : la souris se couche sur le côté, en proie à une polypnée très marquée. Cette deuxième phase peut aboutir à la mort de l'animal,

mais plus souvent celui-ci reprend peu à peu sa vigueur. La durée du badigeonnage ne doit pas être trop longue (une minute environ) et surtout la quantité de solution déposée par le pinceau ne doit pas être trop grande. Il est préférable d'égoutter le pinceau sur les parois du récipient. Après le troisième ou quatrième badigeonnage, les poils commencent à tomber; dans une seconde phase, des petits poils reparaisent, qui ne tarderont pas à tomber à leur tour. Après la dixième séance, la peau est glabre, recouverte par endroits de fines squames : les poils ne repousseront plus, même après cessation des badigeonnages. Après la dixième séance, nous avons laissé ces animaux au repos pendant un mois. Malgré l'interruption du traitement, nous avons vu apparaître avant la fin de ce mois un papillome sur l'une des souris. Les trois autres présentaient une peau rugueuse, couverte de fines squames avec, par plans, de minuscules élevures cutanées, ébauches de papillomes. Nous avons alors repris les badigeonnages. Dans le courant du troisième mois, 10 badigeonnages ont été pratiqués, soit au total 20 pour la durée de l'expérience. Des papillomes multiples naissent sur plusieurs points simultanément, parfois très rapprochés les uns des autres : ces papillomes présentent une tendance évolutive très nette, tendant à élargir leur surface d'implantation. A l'autopsie des souris, pratiquée quatre mois après le début des expériences, nous n'avons pas noté d'adhérences avec les plans sous-cutanés. Nous avons trouvé quelques ganglions; pas de modifications apparentes des viscères.

Microscopiquement, nous avons trouvé 2 cas de papillomes et 2 cas de cancers.

Les papillomes étaient extrêmement nets, avec formation de substance cornée en grande abondance.

Les souris 285 et 192 présentaient, outre des lésions papillomateuses diffuses de la peau, des points de transformation épithéliomateuse. Il s'agit d'épithéliomas pavimenteux de type intermédiaire, avec formation de globes cornés dans la profondeur (fig. 20) : la basale est rompue sur une

assez grande étendue, laissant s'échapper des boyaux de cellules allongées, grosses, irrégulières, présentant de très nombreuses figures de mitoses. Ces boyaux sont souvent creusés de cavités dans lesquelles on trouve des cellules desquamées en voie de dégénérescence, ainsi que des leucocytes polynucléaires, qui témoignent d'un certain degré d'inflammation.

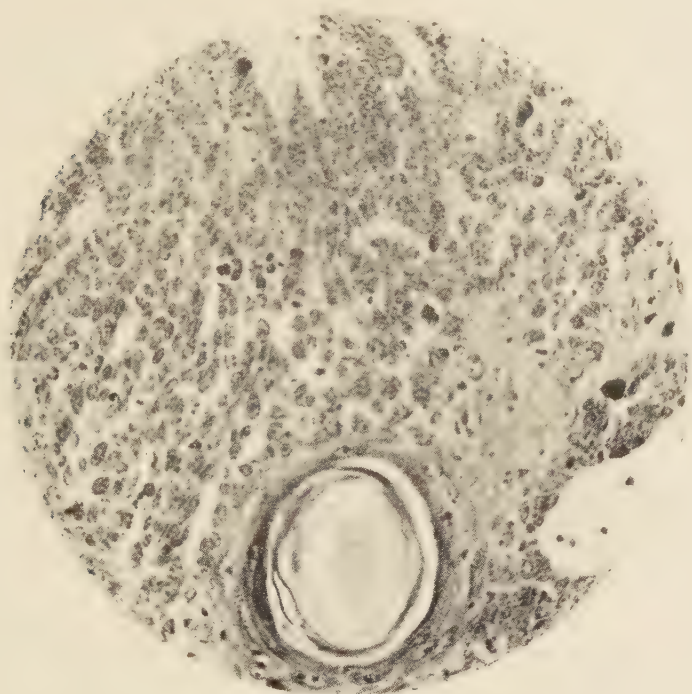


FIG. 20. — Epithélioma du type intermédiaire avec formation de globes cornés.
Magnifique figure de mitose au centre de la figure.

La souris 285 présente, en outre, des modifications du tissu conjonctif sous-jacent à la tumeur : on y voit, en effet, de très nombreuses cellules allongées, pourvues de prolongements, ayant nettement l'aspect d'une prolifération cellulaire. La nature de cette réaction nous échappe.

Les ganglions ne présentent pas de métastases. Les gan-

glions de la souris 192 sont largement infiltrés par une catégorie de cellules d'aspect aplati, à noyaux gros, irréguliers, acidophiles, avec réseau chromatinien très marqué.

Les autres organes ne présentent pas de modifications : il y a simplement infiltration lymphocytaire assez importante du rein, et des gigancocytes en assez grand nombre dans la rate, avec tendance à l'homogénéisation du tissu splénique, comme nous l'avons signalé dans le cas des souris 281 et 286.

Le sang n'a pas montré de modifications appréciables : la formule est simplement à tendance lymphocytaire.

Il y a deux mois, nous avons mis un second groupe de 6 souris en expérience, et nous avons eu la surprise de voir apparaître, après deux badigeonnages, une tumeur au niveau de la patte antérieure d'une souris, au défaut de l'épaule, plus exactement. Malgré l'anomalie de localisation, nous avons tout d'abord pensé à un adéno-carcinome, comme nous en voyons de temps à autre dans l'élevage. Nous étions cependant frappés du fait que l'animal ne se servait plus de sa patte et présentait une atteinte de l'état général plus accusée que dans un cas d'adéno-carcinome habituel. Ces signes, impotence du membre antérieur, atteinte de l'état général marquée dès le début, nous devions les voir apparaître ensuite sur les rats injectés au benzopyrène. Cette tumeur évolua avec une rapidité vraiment extraordinaire, atteignant en une semaine le volume d'une noix, taille considérable pour une tumeur de souris. Il se produisit alors une ulcération de la peau par distension. A l'autopsie, nous avons constaté que la tumeur siégeait à l'épaule, adhérente aux muscles, à l'articulation sous-jacente, qui est englobée dans la masse tumorale. Cette tumeur était blanchâtre, succulente à la coupe.

A l'examen histologique, il s'agissait d'un sarcome du type intermédiaire, analogue à celui que nous avons décrit chez le rat. La culture cellulaire est extrêmement importante. Les

mitoses nombreuses. Il y a très peu de collagène. Les lacunes sanguines sont très nombreuses.

L'examen des organes ne nous a rien montré de particulier. Dans la rate, nous avons retrouvé les lésions que nous avons décrites chez les animaux précédents : homogénéisation du parenchyme splénique, avec présence en nombre très considérable de gigantocytes : une vingtaine par champ.

En résumé, par badigeonnages, nous avons obtenu :

2 papillomes et 2 épithéliomas intermédiaires à globes cornés sur 6 souris (4 souris ayant vécu plus de deux mois et ayant subi vingt badigeonnages);

1 sarcome du type intermédiaire après deux badigeonnages cutanés.

C. — *Lapins*.

Nous avons cherché à produire des cancers du *rein par injection de goudron* à un lot de 6 lapins, injections de *dibenzoanthracène* et de *benzopyrène* en solution dans le benzène à 1 p. 100 à deux lots de 3 lapins.

Technique et nombre des injections.

LAPINS TRAITÉS AU GOUDRON.

La technique est basée sur la possibilité d'atteindre le rein gauche de l'animal par voie postéro-latérale. Ce rein est, en effet, légèrement plus bas placé que le rein droit, et on peut le palper très facilement à travers les téguments. Après l'avoir palpé et immobilisé, on enfonce dedans une grosse aiguille. Quand on y est arrivé, le rein est fixé et ne remonte plus; on peut alors pousser l'injection. Le goudron employé pur est très difficile à injecter, c'est pourquoi il faut utiliser une aiguille de gros calibre; on pousse ainsi quelques gouttes de goudron.

Nous n'avons jamais eu d'accidents à déplorer au cours de cette opération.

Le nombre d'injections a été variable suivant les animaux. 4 d'entre eux ont été mis en expérience au mois de mai 1935. Parmi ceux-ci, 3 ont subi 4 injections à intervalle de quinze jours environ; 1 n'a reçu qu'une injection. 3 autres lapins ont été mis en expérience, au mois de mai 1936 : nous avons pratiqué 5 injections à chacun, au rythme d'une injection tous les dix jours. Nous avons pratiqué également une injection de rappel au lapin injecté une seule fois en 1935.

L'évolution clinique est la suivante :

Après la première séance, le rein se fixe et devient volumineux et bosselé : après 3 ou 4 injections, il a tendance à diminuer de volume, mais devient dur et scléreux : un des lapins a présenté une ulcération du train postérieur et est mort, cachectique, dix mois après le début de l'expérience; il présentait des papillomes de l'oreille. Un autre lapin a présenté, deux mois après le début de l'expérience, une tumeur du maxillaire inférieur qui a atteint en peu de jours la taille d'un marron. Cette tumeur s'est ulcérée à la peau et a donné issue à un pus épais. A l'autopsie, il s'agissait d'un kyste du maxillaire rempli d'une matière caséuse, putride, mêlée à des débris alimentaires.

A l'autopsie de ces lapins, on a constaté :

Que le rein gauche est beaucoup plus petit que le rein droit, qui est en état d'hypertrophie compensatrice; une gangue scléro-adipeuse l'enserrait, au milieu de laquelle on trouvait en assez grande abondance du goudron, qui infiltrait également le parenchyme rénal. Des adhérences péritonéales s'étaient formées entre divers organes de la cavité abdominale. Pour chaque animal, nous avons prélevé : les deux reins, la rate, le foie, les poumons, les surrénales.

Macroscopiquement, nous n'avons jamais noté de lésions particulières de ces différents organes. Dans un cas, nous

avons trouvé un rein dont la zone médullaire était occupée par une substance nécrotique, en état de dégénérescence.

L'examen histologique des reins malades nous a montré des lésions constantes de sclérose et de néphrite chronique : la capsule du rein est fortement épaissie, avec des fentes occupées par du goudron. Les glomérules sont transformées en « pains à cacheter », enserrés par la sclérose, qui a progressé de la périphérie. Dans les tubes contournés, on trouve de nombreux cylindres.

En somme, lésions de sclérose et de néphrite.

Le lapin n° 1 et le lapin n° 269 nous montrent des lésions un peu particulières :

Le premier présente, en plus des lésions précédemment décrites, des foyers lymphocytaires avec quelques cellules géantes et des plasmods chargés de goudron. Les tubes contournés sont en état d'hyperplasie adénomateuse, la lumière centrale ayant tendance à disparaître du fait de la polystratification cellulaire.

Le n° 269 contient en plusieurs points des cavités, sortes de fentes tapissées d'un épithélium parfois à plusieurs rangées de cellules, et contenant du goudron. Au niveau du bassinet, on note un état papillomateux, caractérisé par la multiplicité et la grande taille des franges de cette muqueuse : on trouve, au microscope, un axe conjonctif important, recouvert d'un épithélium polystratifié, dont les cellules desquamées se retrouvent en grand nombre dans l'intérieur de la cavité. La substance contenue à l'intérieur des tubes est très mucicarminophile.

Dans les *urines* de ces lapins, on trouve de l'albumine et des cylindres, traduisant la néphrite que nous avons décrite histologiquement.

Un lapin a présenté des *réactions papillomateuses* de l'oreille et du cou, développements dermo-épidermiques extrêmement intenses, avec formation importante de kératine. Ce cas est à rapprocher des lésions papillomateuses

de l'oreille obtenues par Oberling et Raileanu par injection intratrachéale d'huile de vaseline goudronnée. Nous avons obtenu également des papillomes de l'oreille chez un rat ayant subi des injections de benzopyrène. Dans nos deux cas, il existait des parasites de la peau, et l'on peut se demander si ceux-ci ne seraient pas responsables de ces réactions papillomateuses, qui sont loin d'être générales chez les animaux d'expérience.

L'examen des autres organes ne nous a pas révélé de lésions dignes d'être signalées.

En résumé, le *goudron* injecté dans le *rein* nous a surtout donné des lésions de *néphrite et de sclérose*. Dans un cas, nous avons obtenu de l'*adénomatose*; dans un autre cas, nous avons obtenu de la *papillomatose* de l'épithélium du bassinet.

LAPINS TRAITÉS AU DIBENZOANTHRACÈNE.

Nous avons pratiqué une seule injection de ce produit dans le rein gauche de l'animal, selon la technique exposée tout à l'heure. Les 3 lapins ont présenté immédiatement après l'injection une paralysie du train postérieur. Nous n'avons observé ce fait ni avec le goudron, ni avec le benzopyrène, que nous avons utilisés dans les mêmes conditions que le *dibenzoanthracène*. Aussi faut-il attribuer à la nature même du produit ces réactions, que nous nous expliquons d'ailleurs fort mal.

Un des animaux est mort le lendemain même de l'injection.

Un second est mort spontanément le 13 novembre 1936. A l'autopsie, nous avons trouvé une ascite sanglante, un rein gauche complètement caché à la vue par une gangue scléro-adipeuse très épaisse. Le rein droit présentait une très forte hypertrophie compensatrice. L'examen du rein injecté nous a dévoilé des lésions que nous croyons intéressantes : la *capsule* est fortement épaissie; des trousseaux fibreux s'en détachent, pénétrant dans le parenchyme pour

aller former des anneaux autour des glomérules; en certains points, la fibromatose est à ce point marquée que l'on peut parler de fibrome véritable. Tout tissu normal a disparu; il ne reste plus que des fibres conjonctives coupées en divers sens : notion intéressante, ces fibromes sont, le plus souvent, *centrés par un vaisseau*.

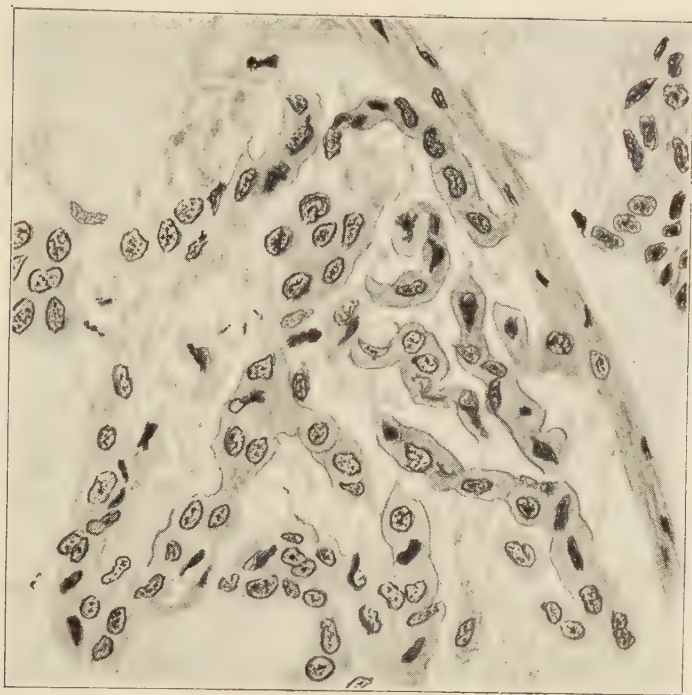


FIG. 21. — Lapin traité au dibenzoanthracène.
Cavités kystiques avec rubans cellulaires se repliant vers l'intérieur.

Immédiatement sous-capsulaire, mais parfois intracapsulaire, on trouve un grand nombre de cavités kystiques, recouvertes par un épithélium polystratifié, formant parfois des rubans de cellules (fig. 21) se repliant vers l'intérieur de la cavité. Ces cellules sont plutôt cubiques, sans bordure en brosse : il s'agit, sans doute, de tubes droits. Parfois ces formations kystiques sont accolées en canon de fusil. On

trouve également des tubes pleins (fig. 22), que l'on peut considérer comme des formations analogues aux précédentes, que la prolifération épithéliale aurait remplies : on se trouve là à la marge de l'épithélioma. Les tubes contournés sont très touchés : il y a une dégénérescence vacuolaire, un tassement, un rapetissement des cellules; beaucoup de tubes



FIG. 22. — Lapin traité au dibenzoanthracène.
Nombreuses cellules dans l'intérieur des cavités kystiques.

sont collabés par sclérose, leurs cellules sont floues, l'épithélium a perdu sa différenciation; dans l'intérieur de ces tubes, le tissu, plus ou moins dégénéré, prend le *mucicarmin*.

En résumé, il s'agit d'un rein atteint de *néphrite chronique* avec *fibromatose* et *adénomatose*.

Les autres organes ne nous ont pas montré de lésions intéressantes. A noter cependant une sclérose assez accentuée de la *rate*.

L'examen du sang ne nous a révélé aucune modification de la formule sanguine.

*
* *

LAPINS INJECTÉS AU BENZOPYRÈNE.

Nous n'avons pas obtenu de lésions intéressantes. Les reins présentaient de la sclérose et de la néphrite chronique.

RELATIONS BIOLOGIQUES DES CARBURES CANCERIGENES

Quel rapport peut-on établir entre le cancer expérimental et le cancer humain ? Et, tout d'abord, quel est le rôle joué par les facteurs, généraux d'une part, le facteur local d'irritation de l'autre ?

1° Facteurs d'ordre général.

Il semble actuellement bien démontré qu'une foule de prédispositions générales interviennent dans la genèse du cancer, qui apparaît de plus en plus comme la manifestation extérieure d'un trouble métabolique général, se manifestant à l'occasion d'une lésion locale.

L'influence de ces facteurs généraux nous semble prouvée par des constatations de trois ordres :

- expérimentales;
- biologiques;
- cliniques.

a) CONSTATATIONS EXPÉRIMENTALES.

Beck fit des injections de goudron désintoxiqué à des souris et à des lapins. Ces injections étaient faites tous les deux jours, à doses lentement croissantes, pendant une durée de dix mois et demi, sans provoquer ni embolies, ni intoxication grave : 75 souris et 160 lapins furent traités de la sorte. Cet auteur nota l'apparition de différentes tumeurs :

état précancéreux du cardia; papillome de la vessie; épithéliomas dans les régions où existait un facteur d'irritation locale : plaque d'identité. En diminuant la concentration de l'émulsion, le cancer n'apparaissait pas spontanément, mais l'animal se trouvait en état de réceptivité, et il suffisait de provoquer alors un foyer local de régénération cellulaire, par injections intradermiques d'une trace de goudron, répétée au même endroit toutes les trois à quatre semaines, pour voir apparaître des néoplasmes en ce point.

38 souris furent traitées ainsi, tandis que 38 témoins ne reçurent que les injections intradermiques : tous les animaux de la première série développèrent des tumeurs, dont 21 aux formes destructives, et 3 avec métastases dans les ganglions et les poumons, tandis que les 38 témoins restèrent indemnes.

Les expériences de Fischer-Wassels et de ses élèves ne sont pas moins démonstratives : ils intoxiquèrent lentement leurs animaux par de petites doses répétées de goudron ou d'arsenic, en évitant soigneusement de provoquer tout processus régénératif local. Ils amenèrent ainsi leurs animaux à un état général de sensibilité au cancer, sans qu'apparussent spontanément des tumeurs. Il suffisait de provoquer alors un processus régénératif local, soit par thermo-cautérisation, soit par injection sous-cutanée d'une émulsion huileuse de rouge écarlate pour faire éclore presque à coup sûr un cancer en des endroits qu'on pouvait varier à volonté.

Sont comparables dans leur signification les expériences d'Askanazy, confirmées par Simons et Rawidowicz, qui obtinrent des sarcomes au lieu d'embryomes par injections sous-cutanées de bouillie d'embryon, à condition d'intoxiquer au préalable les animaux par le goudron ou l'arsenic. Dans cette dernière expérience, une régénération cellulaire particulièrement active n'était pas capable de provoquer la cancérisation en l'absence de l'état de réceptivité de l'organisme :

« Ces expériences, ajoute Reding, démontrent un fait capi-

tal : c'est que l'éclosion du cancer se produit aux dépens de cellules jeunes, en état mitotique, mais que l'apparition de la mitose fautive, qui va donner naissance à la tumeur, ne dépend pas seulement de conditions locales des tissus en régénération, mais aussi d'un état général de sensibilité au cancer. »

Aux expériences citées par Reding, il est classique d'ajouter les expériences de Maisin, lequel badigeonne pendant deux mois des souris sur la nuque et obtient 10 p. 100 de cancers. Dans un second lot, il fait pendant deux mois encore des badigeonnages au niveau du bas du dos, et obtient alors 20 p. 100 de cancers. De même, injectant une fraction de goutte de goudron sous la peau de la souris pendant quatre mois, puis en badigeonnant ces souris ainsi préparées pendant deux mois, Maisin obtient 60 à 70 p. 100 de cancers.

D'autres expériences de Bonne, Murphy, etc., tendent à prouver que le goudron a une action générale incontestable.

Nous-même avons observé deux faits qui ne s'expliquent que par une action générale des agents cancérigènes :

1° Dans une série de souris badigeonnées au benzopyrène, s'est développée chez une d'entre elles, après deux badigeonnages, une tumeur de nature sarcomateuse, que nous avons décrite au cours de notre partie expérimentale. Cette tumeur est de nature différente des tumeurs spontanées habituellement observées dans notre élevage. Il nous semble donc logique d'admettre que cette tumeur a été provoquée par nos badigeonnages, lesquels n'ont pu agir, évidemment, que par un facteur d'ordre général. D'ailleurs, même en admettant la nature spontanée de cette tumeur, on est frappé de sa rapidité d'évolution, qui en une semaine, a atteint le volume d'une grosse noix, ulcérant la peau et s'accompagnant d'une atteinte profonde de l'état général. Il semble qu'indiscutablement le benzopyrène ait provoqué ou tout au moins considérablement aggravé l'évolution de cette tumeur.

2° Le deuxième fait est le suivant : Voulant nous rendre compte de l'influence d'un facteur général possible, nous

avons badigeonné une série de souris avec 1.2-3.6-dibenzo-anthracène. Une autre série a été badigeonnée après avoir reçu, deux mois auparavant, une injection de $1/10^{\circ}$ de cm^3 de solution benzénique à saturation. La première série ne présente à ce jour aucune modification; la seconde série présente actuellement 3 tumeurs sur 6

b) CONSTATATIONS BIOLOGIQUES.

La deuxième catégorie de faits qui viennent étayer cette notion d'un terrain cancéreux est d'ordre biologique : elle est tirée des rapports de l'hérédité et du cancer, qui a fait l'objet d'une étude de Jules Bauer, dans *Le cancer* (1935, n° 3), que notre maître, le Professeur Sabrazès, a analysée et commentée dans la *Gazette hebdomadaire des sciences médicales de Bordeaux*. De cet article, nous extrayons les passages suivants :

« Par des croisements choisis, Maud Slye a obtenu des générations de souris atteintes presque constamment d'un cancer spontané du sein, du foie, du rein, etc., et, d'autre part, des familles de souris blanches, qui ne montraient aucune tumeur pendant plus de trente générations. Non seulement les tumeurs primitives, mais encore la disposition même aux métastases dans certains organes spéciaux, ont été trouvées dans certaines souches de ces souris. » Il existe donc une disposition héréditaire, non seulement aux tumeurs malignes, mais aussi aux localisations de ces tumeurs.

Pour divers auteurs, et notamment pour Jules Bauer, deux facteurs génotypes forment la base constitutionnelle du cancer : le facteur qui est responsable d'une tendance universelle à des néoplasies cancéreuses, et le facteur qui détermine la localisation d'un cancer dans un organe particulier.

Ces constatations expérimentales s'appliquent, en partie, en clinique humaine, et tout médecin qui a un peu d'expérience connaît ces familles à cancer, où presque tous les

membres meurent d'un néoplasme, souvent situé au même organe. Le cas rapporté par Paulsen est frappant : le père, la mère et 6 enfants, sur 7, succombèrent à un cancer de l'estomac. Nous ne multiplierons pas les exemples, qui sont nombreux dans la littérature médicale. Bauer, dans son article, admet les lois mendeliennes pour l'hérédité du cancer :

1° « Si deux parents d'une famille ont souffert d'un cancer localisé dans le même organe, il faut s'attendre, dit Bauer, à ce que 50-100 p. 100 des enfants soient atteints de la même maladie. » -

2° « Si les deux parents sont atteints d'un cancer, mais de localisation différente, les chances des enfants sont beaucoup meilleures. Elles ne sont guère plus mauvaises que les chances des enfants dont un seul parent a souffert d'un cancer. »

En clinique humaine, si l'on admet l'hérédité du cancer, il faut admettre que le terrain cancérisable apparaît longtemps avant la tumeur, car le cancer est, en général, une maladie dont le porteur ne se reproduit pas.

c) CONSTATATIONS CLINIQUES.

Le troisième argument tiré de la clinique est fourni par l'existence de cancers primitifs multiples, c'est-à-dire des cancers multiples de nature histologique différente. Le Docteur Dagreou a réuni dans sa thèse (Bordeaux, 1936) 20 observations ne prêtant pas à discussion. Nous ne reviendrons pas sur ces faits, qui contribuent à illustrer la conception du terrain cancéreux.

2° Facteurs d'ordre local.

L'existence et le rôle de facteurs locaux sont également prouvés par des constatations expérimentales et cliniques.

Babes, étudiant le cancer du goudron, fit de simples applications par badigeonnages sur une oreille, tandis qu'il pra-

tiquait un brossage sur l'oreille opposée; il conclut : « Les lésions de la face badigeonnée par frottement présentent le type de la kératose sénile, considérée à juste titre comme une lésion précancéreuse; celles de la peau badigeonnée par simples applications ont le type de la maladie de Darier, considérée comme une dyskératose, sans rapport avec le développement du cancer. » Dans une autre communication, Babes fait remarquer que le cancer de l'oreille chez le lapin badigeonné au goudron se localise au point où le lapin a l'habitude de se gratter, et il affirme : « Il ne semble exister aucun doute sur le fait qu'une action mécanique paraît nécessaire au développement du cancer du goudron. » Sous l'effet de cette destruction mécanique, il se produirait une régénération constante de l'épithélium qui aboutirait à une race de cellules cancéreuses.

L'action du traumatisme, agent déterminant ou, tout au moins, favorisant la naissance du cancer, semble être bien établie. L'action d'un processus local, facile à mettre en évidence dans les cancers de la peau, est plus difficile à établir dans les cancers du tissu conjonctif. Oberling, dans son étude sur l'action du benzopyrène, obtient de nombreux cancers par l'emploi de solutions huileuses, alors que les suspensions colloïdales ne lui ont pas donné de résultats tangibles. « Ceci indiquerait que dans ces expériences où la quantité de benzopyrène utilisée est très petite, le vecteur n'est pas sans influence et que la réaction chronique provoquée par la présence de l'huile favorise la transformation sarcomateuse du tissu conjonctif. » Ceci mérite d'être discuté : il est difficile de comparer l'effet d'une solution à l'effet d'une suspension. Un produit en solution est, en effet, absorbé en même temps que le liquide qui le contient, et, par suite, sa diffusion est beaucoup plus rapide. Un produit en suspension est absorbé pour son propre compte, c'est-à-dire beaucoup plus lentement, puisqu'il faut qu'il se dissolve au préalable dans les tumeurs de l'organisme ou qu'il

soit transporté à l'état de particules solides par des cellules mobiles. D'ailleurs, nous-même, utilisant une solution benzénique, laquelle ne détermine que peu ou pas de réaction inflammatoire chronique, avons obtenu un pourcentage de tumeur atteignant 100 p. 100 chez les rats ayant vécu plus de trois mois. Malgré ces réserves, il est indéniable que la localisation du cancer, dans tous les cas, au point d'application du corps cancérigène, l'action localisatrice du traumatisme dans d'autres cas, constituent des faits traduisant la réalité d'un processus local. Au point de vue clinique, cette conception est également suggérée par la localisation de certains cancers : on connaît le cas de Bang, qui a vu se développer un cancer aigu et spino-cellulaire chez un ouvrier quelques semaines après le contact d'une parcelle de goudron chaud tombée accidentellement sur la muqueuse nasale. On connaît également les rapports qui existent entre les brûlures, les cicatrices, les traumatismes, en général, et le cancer. Ces différents facteurs semblent jouer un rôle d'amorçage, de déclenchement.

En résumé, clinique et expérimentation s'accordent pour attribuer à un couple de deux agents la naissance d'un cancer :

- l'existence d'un terrain favorable;
- l'existence d'une irritation cellulaire locale : celle-ci fixerait en un point de l'organisme une diathèse cancéreuse préexistante.

Dans le cancer expérimental, l'action de l'agent cancérigène est à la fois locale et générale. Cependant l'action locale, action directe du produit sur les cellules environnantes, nous semble prédominante, puisque, à peu près régulièrement, le cancer est obtenu au point d'application du produit.

*Quelles conséquences pratiques peut-on tirer
de la découverte des carbures cancérigènes ?*

La découverte du méthylcholanthrène, pressentie en 1933 par Cook, a éclairé d'un jour nouveau le problème du cancer en le reliant plus ou moins directement au métabolisme des stérols et de leurs dérivés.

Parmi les stérols, le plus important est, sans contredit, le cholestérol, dont la formule est aujourd'hui bien connue. Le squelette du cholestérol est formé d'un noyau polycyclique comprenant trois cycles hexagonaux et un cycle pentagonal. Le cholestérol possède donc le noyau phénanthrène que nous avons trouvé dans les carbures cancérigènes. Il possède, en outre, une chaîne aliphatique, qui pourra donner un cinquième noyau cyclique. Il était dès lors intéressant de savoir ce que devenait le cholestérol dans l'organisme. Il donne tout d'abord les acides biliaires. Ceci a été prouvé cliniquement par Grigaut, en 1913, qui a montré que les sujets atteints de lithiasc biliaire ont une bile excessivement pauvre en sels biliaires et un sang riche en cholestérol. Il conclut de là que les acides biliaires se forment dans le foie à partir du cholestérol. Cette déduction clinique a été confirmée par Wieland et Windaus, qui ont établi que par oxydation on aboutit à l'acide cholanique, acide qu'on obtient également par réduction des acides biliaires, l'acide lithocholique, par exemple. Cette genèse des acides biliaires ne présenterait pour nous qu'un faible intérêt si l'un d'entre eux ne constituait le point de départ de produits également importants. En effet, l'acide déoxycholique a été, nous avons vu, utilisé par Cook et Haslewood pour obtenir le méthylcholanthrène par des séries de transformations dont la principale a été la cyclisation de la chaîne aliphatique. Par ailleurs les travaux de Doisy, Marrian, Bittenandt, ont montré que la folliculine dérive de l'acide lithocholique par deux séries de transformations ;

1° Amputation de la chaîne latérale par oxydation avec formation d'un groupe carbonyle au point d'attache de cette chaîne;

2° Aromatisation du noyau porteur du groupement oxhydre, qui devient phénolique avec départ d'une molécule de méthane. :

La réalité de ce processus a été confirmée par la découverte dans les urines de femmes enceintes d'un dialcool, le prégnañdiol, qui est un terme intermédiaire de cette transformation. Le prégnañdiol donne également naissance à l'hormone mâle.

On voit qu'il y a là deux séries de réaction parallèles qui, partant d'un seul et même corps, le cholestérol, aboutissent, d'une part à un carbure cancérigène extrêmement actif, le métylcholanthrène, d'autre part à des produits biologiques : les hormones sexuelles.

La différence essentielle existant entre ces deux métabolismes réside dans la cyclisation de la chaîne aliphatique de l'acide déoxycholique avec aromatisation de tous les noyaux hexagonaux. Cette dernière réaction peut parfaitement se produire dans l'organisme : on connaît, en effet, l'équilénine, isolée par Girard de l'urine de jument gravisée, qui possède deux noyaux benzéniques, c'est-à-dire un de plus que la folliculine. La fermeture d'une chaîne est une réaction que l'organisme ne produit normalement pas. Elle doit cependant avoir lieu dans quelques cas, et Dodds, étudiant le pouvoir oestrogène de différents produits, dit :

« Nous sommes cependant capables de prouver une légère activité chez certains acides gras non saturés de la formule générale de l'acide clupanodique.

» Ceci soulève le très intéressant problème que, peut-être, l'organisme possède le pouvoir de transformer une chaîne droite en un composé cyclique. Du point de vue chimique, il a été prouvé que la cyclisation de ces produits non saturés peut se produire. » (Edisbury, Morton et Lovern, 1933.)

Il y a donc chimiquement des rapports troublants entre,

d'une part les hormones œstrogènes, d'autre part ce que Cristol appelle « les hormones cancérigènes ».

Là ne s'arrête pas l'analogie. Biologiquement, en effet, ces deux catégories de produits participent à des phénomènes de multiplication cellulaire : la folliculine commande aux phénomènes de l'œstrus, qui est caractérisé par une hyperplasie de tout le tractus génital, en particulier de la muqueuse utérine, les carbures cancérigènes commandent à la croissance néoplasique. Il était logique de se demander si, d'une part, la folliculine ne pouvait donner naissance à des néoplasies, si, d'autre part, les corps cancérigènes n'étaient pas capables de déclencher l'œstrus. Des expériences ont été conduites dans ces deux sens :

1° La propriété œstrogène des carbures cancérigènes a été établie par Cook et Dodds. Ces auteurs ont trouvé le 1.2-5.6-dibenzoanthracène complètement inactif. Le 1.2-benzopyrène et le 5.6-cyclopenteno-1.2-benzoanthracène légèrement actifs. A la dose de 100 milligrammes, ils reproduisent le cycle œstral chez la femelle de rat castrée. Ces deux carbures sont donc faiblement actifs. Rappelons, d'ailleurs, que Carminati a démontré dernièrement que le 1.2-benzopyrène n'était pas du tout œstrogène.

Cependant, si les carbures cancérigènes ne sont pas eux-mêmes fortement œstrogènes, des corps qui leur sont intimement liés possèdent cette propriété au plus haut degré. Dodds a étudié :

- d'une part, les dérivés du phénanthrène;
- d'autre part, les dérivés du 1.2-5.6-dibenzoanthracène.

Le phénanthrène lui-même est inactif, mais le 1-céto-1.2-3.4-tétrahydrophénanthrène est œstrogène : injecté, à la dose de 100 milligrammes, à des femelles de rats castrées, il détermine un œstrus complet, persistant parfois vingt jours, s'accompagnant d'augmentation de volume de l'utérus; injecté à la femelle impubère, il détermine, comme la folliculine, l'apparition d'une puberté précoce.

Le 1.2-5.6-dibenzoanthracène, par hydrogénation partielle

d'un noyau et introduction de deux oxhydriles dans la molécule, donne des dérivés fortement œstrogènes : selon le radical relié aux atomes des « méso-positions », le pouvoir œstrogène du composé a une valeur différente; le dérivé diméthylé est actif à la dose de 100 milligrammes, le dérivé diéthylé est actif à la dose de 1 milligramme. Le plus puissant de tous est le dérivé dipropylé, qui, à la dose de 0 mg. 025, détermine l'œstrus complet : il est, par conséquent, plus actif même que les produits naturels.

De ces expériences il résulte que les carbures cancérigènes possèdent le radical œstrogène, que Dodds appelle « une clef avec laquelle il est permis d'ouvrir le verrou de l'œstrus ». Rappelons, par ailleurs, que Lœwe et Engel ont établi que les tissus et les urines des cancéreux sont très riches en substances œstrogènes.

2° Inversement, les produits œstrogènes ont été utilisés pour provoquer des cancers : la folliculine, injectée à des animaux, active considérablement le développement des tumeurs. Laccassagne a obtenu des cancers de la mamelle chez la souris mâle par injection de folliculine.

Notre maître, le Professeur Sabrazès, en collaboration avec les Docteurs Le Chuiton, Mauzé et Gineste, a obtenu des adénomes des glandes sudoripares. Il serait trop long pour nous d'énumérer les travaux concernant la folliculine. Ce produit, à fortes doses, provoque des réaction adénomateuses. Nous ne croyons pas qu'il faille pour cela considérer la folliculine comme cancérigène : elle favorise, stimule, déclenche même, la multiplication cellulaire en certaines zones de l'organisme, mais il n'est pas logique d'admettre qu'à doses normales elle puisse provoquer le cancer. Par contre, si des doses considérables sont employées, la folliculine peut, sans doute, déclencher une division cellulaire nettement et dangereusement évolutive. Ces données expérimentales, notre maître, le Professeur Sabrazès, a eu l'occasion de les vérifier sur une malade qui avait réalisé sur elle-même et sans le vouloir, une véritable expérience de laboratoire : voici l'ob-

servation de cette malade, que notre maître, le Professeur Sabrazès, a eu l'obligeance de nous confier.

Mme B..., âgée de 41 ans, a présenté de 1931 à 1933-1934 des douleurs précordiales qui ont cédé à une cure de repos, de tranquillité physique et morale. Depuis le 1^{er} janvier 1936, elle accusait des douleurs sourdes de la région ano-rectale, qui ont été attribuées à une rétroflexion. Le corps utérin venait buter contre la paroi rectale et une petite ulcération, constatée au rectoscope, s'était produite *in situ*. La douleur était si vive qu'elle nécessitait le décubitus abdominal pendant la nuit. Ces douleurs nécessitaient l'usage quotidien de laxatifs à la suite desquels, dans les premiers jours de septembre dernier, la douleur cessa.

A ce moment, la malade s'aperçut d'une grosseur, dit-elle, au sein droit. Cette grosseur avait acquis le volume d'une noix. Un chirurgien consulté déclara qu'il fallait intervenir chirurgicalement, cependant, ayant constaté un état des deux seins qu'il qualifia de maladie de Reclus, il ajourna l'opération.

Cette femme avait depuis longtemps une certaine aménorrhée. Les règles étaient peu abondantes, souvent se produisaient des retards qui la préoccupaient beaucoup. Elle n'a jamais eu d'enfants. Il y a cinq ans, on lui conseilla de prendre du gynestryl en gouttes. Cette préparation, à base de folliculine, fut prise systématiquement vingt jours par mois, matin et soir, à raison de X gouttes deux fois par jour. Elle s'en trouvait fort bien : les règles, sous cette influence, étaient devenues à peu près normales.

Les deux seins étaient devenus douloureux. Elle présentait, en outre, des phénomènes de dépression nerveuse. Les douleurs du sein étaient bilatérales, mais particulièrement marquées au sein droit, s'irradiant au bras droit.

A l'examen, femme ne présentant pas un aspect maladif, un teint bien coloré; pouls à peu près normal comme nombre de pulsations. Tension artérielle : Mx, 17; Mn, 11; My, 12.

Les deux glandes mammaires présentent un état purement mamelonné, imputable à un syndrome anatomo-clinique de maladie microkystique : il existe de plus à droite une tumeur qui émerge

un peu au-dessus des téguments, les soulève, les déforme, est située à 2 centimètres environ en dedans du mamelon. Cette tumeur est mobile sur les plans profonds. La peau glisse à sa surface, elle est très superficiellement placée, un peu lobulée au palper : l'un des lobules a les dimensions d'une amande, l'ensemble est gros comme une petite noix.

L'examen des divers organes ne dénote que la rétroflexion très marquée à laquelle il a été fait allusion plus haut. Le tube digestif est distendu par des gaz; les phénomènes habituels d'aérophagie ont été atténués par l'usage de Stologène, dont elle prend une cuillerée matin et soir, et par des cachets prescrits par le médecin, contenant :

CO ³ Na II	50 cg.
Bourdaine	30 cg.
Belladone	5 cg.

Le développement assez rapide de la tumeur, qui est venue se greffer sur un fond de mammite kystique à droite, nous incita à proposer l'intervention chirurgicale. Elle a été pratiquée, par un chirurgien de Limoges, sous anesthésie locale.

Opération sans incident.

La pièce, confiée à M. le Docteur Bonnard, nous a été transmise par lui après examen. Voici les conclusions auxquelles il était arrivé :

« Fibro-adénome végétant intra-canaliculaire. Ectasie kystique. Des formations glandulaires sont envahies par de volumineux promontoires de collagène qui en collabant les parois, transforment les lumières des tubes glandulaires en cavités fissuraires étoilées. Les cellules glandulaires sont rapetissées, mais en aucun point elles ne présentent des tares morphologiques en rapport avec une dyscytogenèse. Absence de tout stigmate de transformation maligne. »

L'examen, que nous avons pratiqué nous-même, confirme ce qu'a écrit M. Bonnard. Nous avons relevé cependant des particularités qui dévoilent une sorte de caractère évolutif progressif de cette tumeur.

Voici cet examen : il s'agit d'une tumeur de la glande mammaire

bien limitée, du volume d'une aveline; un tissu conjonctif à faisceaux concentriques en limite le pourtour. Cette enveloppe, d'ailleurs incomplète, est refoulée en divers points par la poussée du tissu de la tumeur. Aussi le contour de la masse est-il comme mamelonné. La tumeur est dépourvue de tissu adipeux, il s'est substitué à ce tissu de la glande mammaire une fibromatose à fibres de collagène grêles et tassées. Cette nappe fibromateuse est entrecoupée de tubes glandulaires considérablement déformés. Ces tubes ont un revêtement d'épithélium cubique ou aplati par tassement des cellules qui sont souvent stratifiées. Les faisceaux de collagène, assez pauvres en cellules, refoulent dans tous les sens ces tubes glandulaires, réalisant un tableau typique d'adénofibrome papillaire. Les images de tubes glandulaires aplatis, refoulés dans tous les sens, défient toute description. Les dispositions en triangles diverticulaires sont fréquentes. A côté de régions où les éléments de la glande sont comme éparpillés, il en est d'autres où les ramifications canaliculaires, coupées dans divers sens, sont plus tassées. Les cellules de revêtement des canalicules se sont multipliées et les cellules myo-épithéliales ont proliféré de leur côté et parfois essaient dans l'atmosphère des tubes. Le polymorphisme des cellules épithéliales est assez grand; on voit des tubes glandulaires pleins, les uns de cellules cubo-cylindriques, d'autres d'un amas dense de cellules cubiques ou polyédriques tassées. Les limitantes sont cependant conservées. Le caractère prolifératif se marque en divers points par des bourgeonnements allant vers le stroma, des canalicules, et par des formations d'adénomes tubulés secondaires. Ces adénomes tubulés effrangent parfois leurs cellules, tendant à déborder les limitantes. On rencontre surtout vers les bords de cette tumeur des sections de tubes glandulaires dans lesquelles les déformations sont moindres. Là, la polystratification se fait sur plusieurs couches, quatre, cinq et plus. Parfois les cellules, dans les ectasies canaliculaires, présentent des dispositions rubanées, refoulent la paroi, menacent le stroma. Des cellules myo-épithéliales les doublent extérieurement. Dans les canaux de plus fort calibre, on trouve des exsudats colorables par

le mucicarmin. Nous n'avons pas trouvé de mitoses, mais les figures d'amitoses abondent. Les anomalies de volume ne sont pas rares. Quant aux noyaux, ils ont à peu près la même chromophilie, sans grandes irrégularités de volume et de forme.

Quant au stroma, agent d'énormes déformations des tubes, sa densité est en divers points extrême, notamment au pourtour de la tumeur, mais dans ce stroma dense des foyers canaliculaires sont remplis de cellules vivaces. On ne trouve pas de cellules

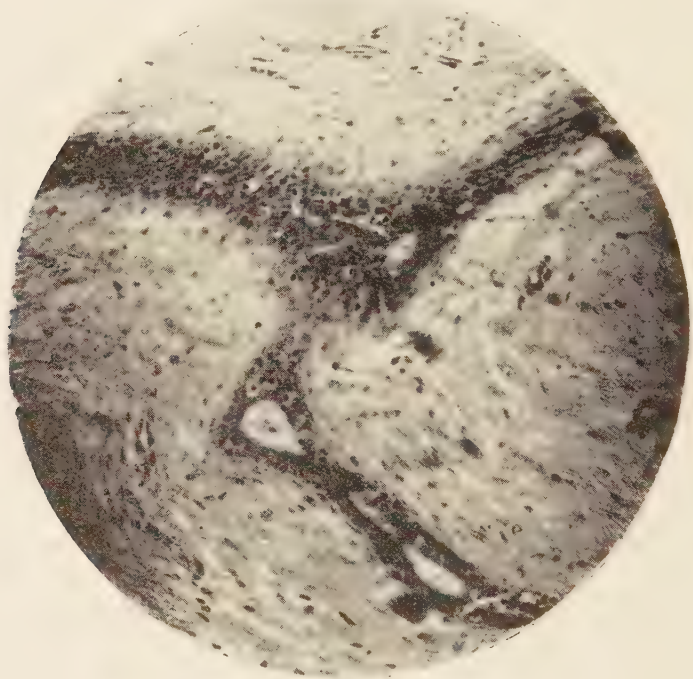


FIG. 23. — Adénofibrome du sein de Mme B...

adipeuses dans le stroma. Il est des points où le stroma est un peu plus lâche, on ne rencontre pas d'infiltrations lymphocytaires (fig. 13).

En résumé, adénofibrome papillaire en évolution progressive, sans transformation maligne, mais avec tendance au débordement des limitantes et à la production d'élaboration de mucine dans la lumière des canaux non en dehors des limitantes.

De cette observation il résulte que la folliculine peut avoir une action anormale sur le développement cellulaire. On sait que normalement elle détermine une hyperplasie mammaire. Les adénofibromes du sein ne sont pas rares, indépendamment de tout traitement à la folliculine, mais, dans le cas particulier, cette hormone semble bien responsable du fait. Elle a donné naissance à une véritable tumeur nettement évolutive qui, abandonnée à elle-même, aurait peut-être abouti à la cancérisation. Les relations qui unissent les hormones œstrogènes aux carbures cancérigènes nous semblent donc très étroites : une hormone œstrogène non cancérigène dans des conditions normales peut le devenir du fait d'une légère transformation moléculaire ou du fait d'absorption de doses considérables. L'observation que nous venons de citer établit une liaison entre les propriétés œstrogènes et cancérigènes : elle montre comment un même corps non cancérigène et œstrogène peut, à la longue, accentuant son action primitive, passer d'une propriété à l'autre par étapes insensibles. Si elle donne un poids considérable aux hypothèses que formulait déjà Cook en 1933, quand il voyait dans les carbures synthétiques non seulement un moyen commode de provoquer du cancer, mais encore et peut-être la source de bien des cancers spontanés, elle justifie pleinement les craintes de Cristol, qui se demande avec une certaine inquiétude quels seront les résultats d'une opothérapie qui échappe de plus en plus au contrôle du médecin. Doit-on considérer les carbures cancérigènes, et en particulier le méthylcholanthrène, comme une étape avancée dans le cycle de la folliculine ? L'existence de l'équilenine, qui possède deux noyaux benzéniques au lieu d'un, pourrait y faire penser. A notre sens, il nous paraît logique de penser que les hormones cancérigènes, si elles existent, proviennent d'un métabolisme vicié, de ce métabolisme qui du cholestérol aboutit à la folliculine en passant par les acides biliaires. L'hormone cancérigène proviendrait d'un aiguillage des produits dérivés des stérols vers une destination anormale. L'acide

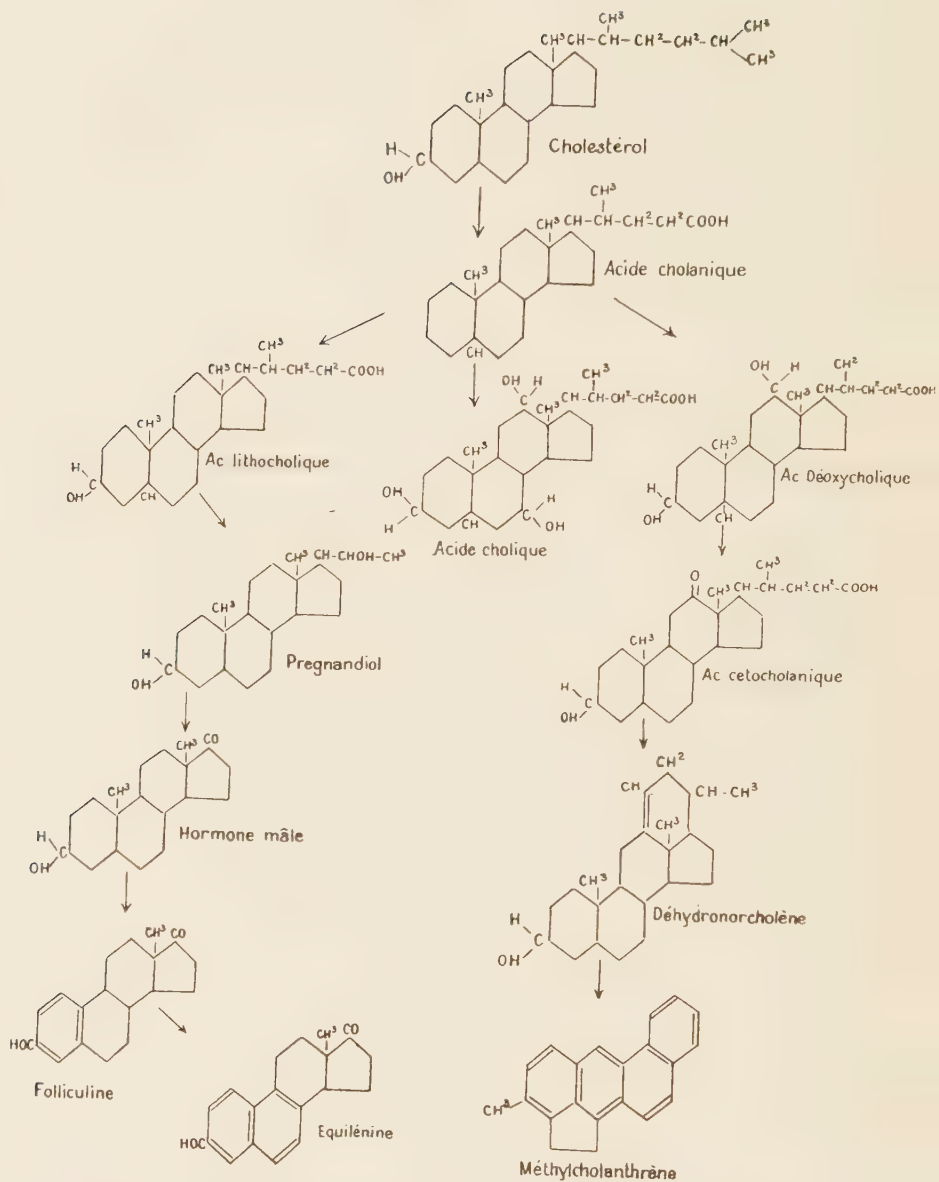


FIG. 24. — Schéma montrant comment le métabolisme du cholestérol peut aboutir aux hormones œstrogènes d'une part, au méthylcholanthrène de l'autre.

lithocholique donnerait peu ou pas de prégnandiol. Par contre, l'acide déoxycholique donnerait l'acide cétocholanique, et le cycle se poursuivrait ainsi jusqu'à un produit analogue au méthylcholanthrène. Nous trouvons à cette hypothèse deux justifications :

1° Le cancer apparaît avec le maximum de fréquence entre 40 et 60 ans, c'est-à-dire à l'âge où les produits œstrogènes tendent à disparaître;

2° Le cancer, dans certaines de ses localisations tout au moins, est intimement lié au métabolisme du cholestérol : Roffo a montré, en effet, que le cancer de la peau apparaît dans les régions exposées au soleil; le soleil favorise le dépôt de cholestérine. Par conséquent, il est permis de supposer que cancer et cholestérol sont unis par un lien étroit. Or, Roffo a constaté la forte teneur en cholestérol des cancers cutanés et la diminution du cholestérol sanguin après passage du sang dans la tumeur. D'autre part, exposant des rats au soleil ou aux radiations ultra-violettes, il a obtenu des cancers dans des proportions très fortes. De l'ensemble de ces travaux il se dégage, par conséquent, que le cancer de la peau est intimement lié à un trouble des stérols, se produisant sous l'influence des radiations ultra-violettes.

Y a-t-il identité pathogénique entre les diverses variétés de cancers spontanés ? Sous quelle influence se produit le trouble du métabolisme que nous avons signalé précédemment ? Telles sont les deux questions qui se posent actuellement aux cancérologues et pour lesquelles de nombreux travaux sont encore nécessaires.

CONCLUSIONS

I. — Les carbures synthétiques constituent des agents cancérigènes actifs. Leur pouvoir est plus important que celui du goudron par la rapidité de l'action et par le pourcentage des tumeurs obtenues : Actuellement, dans de bonnes conditions d'expériences, on peut obtenir 100 p. 100 de tumeurs avec le benzopyrène.

Soit en badigeonnages, pour lesquels nous préconisons la solution à 0,3 p. 100 sur le dos de la souris, 1 goutte sur la région interscapulaire, deux fois par semaine. Les premiers papillomes apparaissent deux mois environ après le début des applications; la cancérisation commence à se produire en trois mois environ.

Soit en injections sous-cutanées, pour lesquelles la solution benzénique à 1 p. 100 utilisée par nous semble chez le rat donner des résultats excellents; injections pratiquées à quinze jours d'intervalle au nombre de 5 à 6, 2/10 de cm³ par injection. L'apparition des tumeurs se fait après le troisième mois.

En injections viscérales, le benzopyrène n'a jusqu'ici donné aucun résultat positif. Le benzoanthracène, moins actif que lui dans les voies précédentes, a au contraire, en inclusion dans

les organes, donné de nombreux résultats positifs à Ifeld. Nous-même avons obtenu un état d'adénomatose rénale après une seule injection pratiquée six mois auparavant.

Les carbures cancérigènes constituent des produits faciles à manier, donnant des lésions locales moins importantes que le goudron.

II. — Les tumeurs obtenues sont :

- des épithéliomas par applications cutanées;
- des sarcomes par injections sous-cutanées.

La nature de ces sarcomes peut prêter à discussion :

- fibrosarcomes à cellules variées;
- rhabdomyosarcomes à cellules différenciées;
- réticulosarcome.

Un fait domine leur histologie : c'est le polymorphisme cellulaire véritablement surprenant. Toutes les formes peuvent se rencontrer dans la même tumeur. D'après la prédominance plus ou moins grande d'une catégorie de cellules, on peut envisager trois types de tumeurs :

- le sarcome fuso-cellulaire, ou fibroblastique;
- le sarcome polymorphe à grandes cellules dans lesquelles on ne voit pas de myofibrilles, mais dont l'origine musculaire ne fait pas de doute pour nous;
- le sarcome intermédiaire, où petites cellules rondes, fibroblastes et grandes cellules plates sont en nombre à peu près égal. Les grandes cellules ont un aspect nettement différent du type précédent et réalisent des états qu'on peut qualifier de réticulo-endothéliomes faisant transition vers le réticulo-endothélio-sarcome.

Ces sarcomes possèdent tous les caractères de la malignité :

- vaisseaux sans parois propres;
- croissance rapide avec envahissement étendu;
- métastases ganglionnaires et viscérales;
- passages multiples par greffes.

III. — Le développement tumoral ne s'accompagne pas de modifications portant sur le foie, le poumon, la rate, les surrénales.

Nous signalerons simplement :

1° Un état d'hyperactivité thyroïdienne caractérisé par des vésicules à hautes cellules du type excrétoire. Dans le cas du rat 257 et de la souris 282, la thyroïde était en état d'adénomatose avec figures d'hyperactivité cellulaire.

2° Une diminution du taux du cholestérol sanguin.

Ces deux modifications, qui sont peut-être liées l'une à l'autre, nous paraissent d'une importance considérable. Ces recherches demanderaient à être poursuivies sur une échelle plus vaste.

IV. — La découverte des carbures synthétiques a établi un lien chimique et biologique entre le cancer expérimental et le cancer spontané : trois ordres de faits étayaient cette hypothèse :

1° Les carbures synthétiques et certains produits biologiques (stéroïdes, acides biliaires, hormones sexuelles) possèdent le même noyau cyclo-penteno-phénanthrénique.

2° Carbures synthétiques et hormones œstrogènes possèdent des propriétés physiologiques voisines et analogues :

— déclenchement des phénomènes de l'œstrus;

— déclenchement de la division cellulaire néoplasique.

3° Le rôle de la cholestérine irradiée dans le cancer de la peau (Roffo),

Ces trois constatations donnent une haute importance pathogénique aux travaux des auteurs du Cancer Hospital de Londres, qui ont eu le mérite de découvrir et d'étudier les premiers ces carbures hautement cancérogènes.

SERMENT

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Reconnaissant envers mes Maîtres, je tiendrai leurs enfants et ceux de mes confrères pour des frères, et, s'ils devaient apprendre la médecine ou recourir à mes soins, je les instruirais et les soignerais sans salaire ni engagement.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir heureusement de la vie et de ma profession honoré à jamais parmi les hommes; si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

Vu : *Le Doyen,*

PIERRE MAURIAC.

VU, BON A IMPRIMER :

Le Président,

J. SABRAZES.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :

Bordeaux, le 11 décembre 1936.

Le Recteur de l'Académie,

A. TERRACHER.

BIBLIOGRAPHIE

- AKIMOTO (K.). — Versuche sur Erzeugung einer allgemeinen Geschwalst disposition. *Ztschr. f. Krebsforsch.*, 30, 428, 1930.
- ANARDI (T.). — Sur les méthodes de Kotzareff et de Bittmann dans le cancer du goudron. *Néoplasmes*, 7, 65, 1928.
- ANDERVONT (H.-B.). — Injections sous-cutanées du 1.2-5.6-dibenzo-anthracène dans du lard. *Public. Health Reports*, 1933, 50, p. 1211-1217.
- ANGELIS (G. DE). — *Boll. Soc. ital. Biol. sper.*, 1928, 3, 1340-1347.
- ASKANAZY. — *Europe médicale*, oct. 1936.
- BARRY (G.) et COOK (J. W.). — Comparaison de l'action de quelques hydrocarbures aromatiques produisant des tumeurs du tissu conjonctif. *Am. J. Cancer*, vol. 20, 1934, p. 58.
- BARRY, COOK, HASLEWOOD, HEWETT, HIEGER et KENNAWAY. — The production of cancer by pure hydrocarbons (part. III). *Proceed Roy. Soc.*, série B, 1^{er} avril 1935, 117, n° 804, p. 348-351.
- BAYET (A.). — *Bull. Acad. méd. belge*, 1924.
— *C. R. Congrès de Strasbourg*, 1923, II, 15.
— *Le Cancer*, Bruxelles, 1923, I, 5.
- BAYET (A.) et SLOSSE. — *Bull. Acad. méd. belge*, 1929, 29, 607.
— *C. R. Soc. de biol.*, 1919, 82, 114.
- BÉCLÈRE (A.). — Le cancer est-il une maladie virulente ? *Presse médicale*, 29 févr. 1936, n° 18, 337.

- BELTRAMI (W.). — Action générale sur l'organisme de 1.2-benzopyrène. *Tumori*, 9, 537-547, 1933.
- BERENBLUM (I.) et KENDAL (L. P.). — *Brit. J. Exp. Path.*, 15, 366-371, 1934.
- BABES. — Cancer du goudron précoce apparu chez le lapin le treizième jour après le commencement des badigeonnages. *Bull. Assoc. fr. ét. du cancer*, 1928, p. 605.
- Sur la localisation du cancer du goudron chez le lapin. *Bull. Assoc. fr. ét. du cancer*, 1929, p. 206.
- BABES et SERBANESCO. — Les lésions de l'oreille du lapin produites par simple badigeonnage au goudron et celles produites par le frottement au goudron. *Bull. Assoc. fr. ét. du cancer*, 1928, p. 596.
- Mécanisme de la production du cancer précoce du goudron chez le lapin. *Bull. Assoc. fr. ét. du cancer*, 1928, p. 509.
- BANG (F.). — Essai de rapprochement entre les expériences du cancer du goudron et celles du cancer des cicatrices et contribution à l'étude de ce dernier. *Bull. Assoc. franç. ét. du cancer*, 1928, p. 669.
- BARNETT (E. de B...), GOODWAY (N. F.) et WATSON (J. F.). — *Ber deuts. dermat. ges.*, vol. 66, p. 1876, 1932.
- BARNETT (E. de B...), MATTHEWS (M. A.). — *Chem. news*, vol. 130, p. 339.
- BERNARD (J.). — Polyglobulies et leucémies provoquées par les injections intramédullaires de goudron. Thèse Paris, 1936.
- BLOCH. — *Louwenhock-vereeniging*, 1922, p. 46.
- *Dermat. Wochensch.*, 1930, IX, n° 32, p. 1164-1171.
- BLOCH et DREYFUS. — *Zchewz. Med. Woch.*, 1924, 2, 1033.
- BLOCH et WIDNER. — *Arch. fur Dermat. u Syph.*, 1928, 152, p. 529.
- BOYLAND. — *Bioch. J.*, 1933, vol. 27, p. 791.
- *The Lancet*, 1932, 69, 1101.
- BRANCH (C. F.). — Dibenzanthracène tumors controlled in pure strains of mice. *Am. J. of cancer*, janv. 1936, 26, 110-114.
- BROWNING (H.), COHEN (J. B.), COOPER (K. E.), ELLINGWORTH (Maud)

- et GULBRAUSEN (R.). — *Proceed. Roy. Soc.*, 1933, series B, vol. 113, p. 300.
- BURGHEIN. — Rapport du cancer et des substances lipoidiques. *Klin. Wochsch.*, 8^e année, n^o 18, p. 829, 1928.
- BURROWS (H.). — *Proceed. Roy. Soc.*, série B, 1932; vol. 111, p. 238.
- *Am. J. cancer*, 1933, vol. 17, p. 1.
- *Am. J. cancer*, 1935, vol. 24, p. 613.
- BURROWS (H.) et KENNAWAY. — *Am. J. cancer*, 1934, vol. 20, p. 48.
- BURROWS (H.), HIEGER (I.) et KENNAWAY (E. L.). — *Am. J. cancer*, 16, 57-67, 1932.
- CADINOUCHE (M.). — Thèse Paris, 1935.
- CARMINATI (V.). — Absence d'activité œstrogène du 1.2-benzopyrène. *Tumori* 9, 106-114, 1935.
- CARREL. — *C. R. Soc. de biol.*, 1925, t. XCIII, p. 10; *ibid.*, p. 1493.
- *C. R. Soc. de biol.*, févr. 1926, t. XCIV, p. 338.
- CHALMERS (J.-G.). — *Biol. J.*, 28, 1214, 1218, 1934.
- CLAR (E.). — *Ber. deuts. chem. ges.*, vol. 62, p. 350, 1929.
- *Ber. deuts. chem. ges.*, vol. 63, p. 112, 1930.
- CLAR (E.) et FURNARI (Fr.). — *Ber. deuts. chem. ges.*, vol. 65, p. 1420, 1932.
- CLAR (E.) et JOHN (Fr.). — *Ber. deuts. chem. ges.*, vol. 63, p. 2967, 1930.
- COHEN (A.) et SMILES (S.). — *J. Chem. Soc.*, 1929, p. 209.
- COOK. — Etudes des hydro-carbures polycycliques aromatiques dérivés du 1.2-benzoanthracène. *J. Chem. Soc.* : 1930, p. 1087; 1931, p. 487, 499, 2524, 2529; 1932, p. 436, 1472; 1933, p. 1592; 1934, p. 1412.
- COOK et DODDS. — Sex hormones and cancer producing compounds. *Nature*, 1933, 131, p. 205.
- COOK, DODDS et HEWETT. — *Nature*, 1933, 131, p. 56.
- COOK, DODDS, HEWETT et LAWSON. — *Proceed. Roy. Soc.*, 1934, série B, vol. 114, p. 273.
- COOK et HASLEWOOD. — *J. Chem. Soc.*, 1934, p. 428.
- COOK, HASLEWOOD et ROBINSON. — *J. Chem. Soc.*, 1935, p. 667.
- COOK, HEWETT, HIEGER. — Isolement du produit actif du goudron. *J. Chem. Soc.*, 1933, p. 395.

- COOK et HEWETT. — *J. Chem. Soc.* : 1933, p. 1098; 1933, p. 1408; 1934, p. 363.
- COOK, HIEGER, KENNAWAY et MAYNEORD. — *Production of cancer by pure hydrocarbons* (part. I et II). *Proceed. Roy. Soc.*, 1932, série B, vol. III, p. 455.
- COOK et KENNAWAY. — *Nature*, 1935, vol. 135, p. 318.
- CORNIL (L.). — Le cancer expérimental et les hydrocarbures cancérogènes. *Journ. des praticiens*, 25 août 1936, n° 17, p. 227.
- COULON (DE). — *C. R. Soc. de biol.*, 1928, 16, n° 26, p. 863-867.
- CORACIEM et GOBILA VANTU. — *C. R. Soc. de biol.*, t. 121, p. 1544, 1936.
- CRAMER. — *Brit. J. exper. path.*, Londres, 1929, X, n° 5, p. 333-346.
- CRISTOL. — *Montpellier médical*, mai 1936.
- DAGREOU. — Y a-t-il un terrain cancéreux ? Thèse Bordeaux, 1936.
- DEELMAN (H.-T.). — *Bull. Assoc. fr. ét. du cancer* : 1923, t. XII, p. 24; *ibid.*, p. 28 et 713.
- DELATTRE et CHOU-LANG. — *Journ. des sc. méd. de Lille*, 54^e année, n° 22, 31 mai 1936.
- DELGADO (R.). — *Semana med. Buenos-Ayres*, 1931, I, 913-918.
- DIELS (O.) et KARTENS (A.). — *Ber. deuts. chem. ges.*, 1927, vol. 60, p. 2323.
- DOBROVOLSKAIA ZAVADSKAIA. — *C. R. Soc. de biol.* (28 mars 1936), n° 13, p. 1268.
- DODDS (E. C.). — *The Lancet*, 1935, 12 mai, p. 987.
- FIBIGER (J.) et BANG (F.). — *Bull. Acad. Roy. Sc. et Lett Danemark*, 1921, 3, n° 4, 1-40.
- FIESER (L. F.) et DIETZ (E. M.). — *Berichte*, 62, 1827-1833, 1929.
- FIESER (L. F.) et FIESER (M.). — *J. Am. Chem. Soc.*, 57, 782-783, 1935.
- FIESER (L. F.) et NEWMAN (M. S.). — *J. Am. Chem. Soc.*, 57, 961, 1935; *ibid.*, 57, 1602-1604, 1935.
- FIESER (L. F.) et SELIGMAN (A. M.). — *J. Am. Chem. Soc.*, 57, 942-946, 1935; *ibid.*, 57, 2174, 2176, 1935 (b).
- FISCHERS WASSELS (B.). — *Klin. Woch.*, 1927, I, 1025 et 1073.
- GIRARD (A.). — *Bull. Soc. chim. biol.*, 1933, 13, 562.

GIRARD, SANDULESCO, FRIDENSON et RUTGERS. — *C. R. Ac. Sc.*, 1932, 193, 981.

GRIGOUROFF. — *Paris médical*, 19 mars 1932.

GRYNFELT (E.), HARANT (H.) et VERNIÈRES (Mlle P.). — *Arch. Soc. des sc. méd. et biol. de Montpellier*, juin 1933, fasc. 1.

HAAGENSEN et KREHBIEL. — The morphology of the sarcomas produced by 1.2-5.6-dibenzoanthracene. *Am. J. of cancer*, févr. 1936, 26, n° 2, p. 368-377.

— Liposarcoma produced by 1.2-benzopyrene. *Am. J. of cancer*, juill. 1936, 27, n° 3, 474-484.

HAWORTH (R. D.). — *J. Chem. Soc.*, 1932, p. 2721.

HAWORTH (R. D.) et MAVIN. — *C. R. J. Chem. Soc.*, 1932, p. 2721.

HEBRAUD (A.). — Contribution à l'étude expérimentale du cancer du goudron. Thèse Bordeaux, 1931.

HIEGER. — *J. Path. and Bact.*, 32, 419, 1929.

— The spectre of cancer producing tar and oils and of related substances. *Bioch. J.*, 24, 503, 1930.

HIRST (H. R.) et KING (A. T.). — *Nature*, 1932, 130, p. 378 et 810.

HOFFMANN (E.), SCHREUS (E. T.) et ZURHELLE (E.). — *Deuts. Med. Woch.*, 1923, 49, 633-634.

ILFELD. — The experimental production of visceral tumours with hydrocarbons. *Am. J. of cancer*, avril 1936, vol. XXVI, n° 4, p. 743.

INBOFFEN (H. H.). — *Liebig's Ann.*, vol. 497, p. 130.

ITCHIKAWA et BAUM. — *Bull. Assoc. fr. cancer*, 1923, 12, n° 9

JUSTER et CAILLAU. — *Presse médicale*, 1934, p. 1054.

— *Journ. méd. de Paris*, 21 nov. 1935, 55, p. 1021.

KAMIKAWA (Y.) et KAWAMURA (M.). — *Trans. Jap. Path. Soc.*, 20, 670, 1930; *ibid.*, 20, 668, 1930.

KENNAWAY (E. L.). — *J. Path. Bact.*, 1924, 27, p. 234.

— *J. Ind. Hyg.*, 1924, 5, p. 462.

— *Brit. Med. J.*, 1924, I, p. 554.

— *Brit. Med. J.*, 1925, II, p. 1-4.

— Further experiments on cancer producing substances. *Biochemical J.*, 1930, 24, p. 505

- KENNAWAY (E. L.) et HIEGER (I.). — *Brit. Med. J.*, 1930, II, p. 1044.
- KENNAWAY (E. L.) et SAMPSON (B.). — *J. Path. Bact.*, 1928, 31, p. 609.
- LACASSAGNE. — *C. R. Acad. sc.*, 1932, 195, 630.
- *C. R. Soc. biol.*, 1933, 114, p. 427 et p. 660.
- LATTERI (S.). — *Tumori sperimentali del Rene, Pathologica*, 19, 263, 1927.
- *Am. clin. med. e med. sper.*, 19, 1, 1930.
- LATSCH (F.) et LUSTIG (B.). — *Ztschr. f. Krebsforsch.*, 1933, 43, 146.
- LEITCH (A.). — *Brit. Med. J.*, 2, 1, 1923.
- *Conférence internat. du Zeeilverhaek-vereeniging*. Amsterdam, p. 91, 1930. .
- LIGNERIS (M. DE). — *C. R. Soc. de biol.*, 1935, 120, p. 777; 1936, 122, p. 1579.
- LOWENTHAL. — *Ztschr. f. Krebsforsch.*, 33, 521, 1931.
- LORENZ (E.) et SHEAR. — *Am. J. cancer*, févr. 1936, p. 333.
- LYNCH (G. J.). — *Proc. Soc. Exper. Biol. et Med.*, déc. 1935, 33, 401-403.
- MAISIN (J.) et COOLEN (M. L.). — Production de sarcomes chez le rat à l'aide d'injections de 1.2-5.6-dibenzoanthracène et de 1.2-benzopyrène. *C. R. Soc. de biol.*, 1934, 117, n° 28, p. 109.
- Pouvoir cancérigène du méthylcholanthrène. *Soc. de biol.*, 27 juin 1936, p. 159.
- MAISIN (J.) et JONGHE (A. DE). — *C. R. Soc. de biol.*, 1934, 117, n° 28, p. 111.
- MAISIN (J.) et KOCH (M.). — *C. R. Soc. de biol.*, 1935, 120, n° 29, p. 106.
- MAISIN (J.) et LIÉGEOIS (P.). — *C. R. Soc. de biol.*, 1933, 114, p. 536.
- *C. R. Soc. de biol.*, 1934, 115, n° 7, p. 733.
- MAISIN (J.) et ROBERT (F.). — *C. R. Soc. de biol.*, 27 juin 1936.
- MAISIN (J.), VASSILIADIS (H.) et GODENIR (A.). — *C. R. Soc. de biol.*, 1935, 120, n° 30, p. 259.
- MAGAT (M. A.). — *Eksper. med. pp.*, janv. 1933, 10, 22.
- MERCIER (L.). — *C. R. Acad. des Sc.*, Paris, 1930, 191, n° 22, p. 1083-1085.

- MERCIER (L.) et GOSSELIN (L.). — *C. R. Soc. de biol.*, 1930, 104, n° 15, p. 54.
- *C. R. Soc. de biol.*, 24 févr. 1934, t. CXV, p. 820.
- *C. R. Soc. de biol.*, 26 mai 1934, t. CXVI, p. 310.
- MIURA (K.). — *Bull. Assoc. fr. ét. cancer*, juin 1935, 24, n° 5, p. 534.
- MOLHAU (R.) et HAASE (O.). — *Ber deuts. chem. ges.*, vol. 35, p. 4164, 1902.
- MORTON, BRANCH et CLAPP. — *Amer. J. of cancer*, avril 1936, 26, n° 4, p. 734.
- MURRAY (J.-A.). — *Brit. Med. J.*, 1922, (2), 1103.
- *Proceed. Roy. Soc.*, série B., 1933, 113, p. 268.
- NISHIDA. — *Jap. J. obst. gynec.*, 1935, 18, p. 195.
- OBERLING (Ch.) et RAILEANU (C.). — *Bull. Assoc. fr. ét. cancer*, 1931, 20, p. 90.
- OBERLING (Ch.), SANNIÉ (Ch.), GUÉRIN (M. et P.). — Recherches sur l'action cancérigène du 1.2-benzopyrène, févr. 1936, 25, n° 2.
- PEACOCK (P. R.). — *J. Path. Bact.*, 1933, 36, p. 141.
- PEYRON. — *Le cancer*.
- PICARD et LUDURON. — *C. R. Soc. de biol.*, 1934, 117, p. 838.
- POURBAIX (V.). — *C. R. Soc. de biol.*, 1934, t. 115, p. 1738.
- POURBAIX et DENISSOF. — *C. R. Soc. de biol.*, 1936, t. 122, p. 128.
- REDING (R.). — *Bull. Assoc. fr. ét. cancer*, 1935, p. 338.
- RÉMOND (A.), SENDRAIL (M.) et ROUDIL. — *C. R. Soc. de biol.*, 1929, 101, p. 1000.
- REITZENSTEIN (F.) et ANDRÉ (F.). — *J. Prakt. Chem.*, vol. 87, p. 97.
- ROFFO. — *Boletín de l'Instituto de Medicina experimental del cancer*, t. 12, n° 39, juill. 1935, p. 358; *ibid.*, t. 12, n° 39, juill. 1935, p. 281.
- *Bull. Assoc. ét. du cancer*, 17 déc. 1934.
- RONDONI. — *Chim. et industr.*, mars 1935.
- ROSENHEIM et KING. — *Chem. Ind.*, 1932, 51, 464.
- ROUSSY. — *Le cancer*, in *Traité de médecine* Roger Widal-Tessier. Masson, 1928.
- Conférence à l'Union nationaliste, 6 mai 1935.

SABRAZÈS. — La question du cancer. *L'hygiène sociale*, n° 18, 22, 24, 1929.

— *Gaz. hebdomadaire des sciences médicales de Bordeaux*, 24 mai 1936.

— *Gaz. hebdomadaire des sciences médicales de Bordeaux*, 12 sept. 1936.

SABRAZÈS et BOUNHIOL. — *Gaz. hebdomadaire des sciences médicales de Bordeaux*, 14 févr. 1935.

— Compte rendu à l'Académie des sciences, séance du 10 décembre 1934.

SABRAZÈS, LE CHUITON et GINESTE. — *C. R. Soc. de biol.*, 1934, t. CXVII, p. 376.

SANNIÉ (Ch.). — *Broch. J.*, avril 1936.

SANNIÉ et TRUHAUT. — *Bull. Ass. fr. ét. cancer*, 1934, t. 23, n° 1.

SCHABAD (L. M.). — *Zeitschr. f. Krebsforsch.*, 1935, 42, n° 4, p. 295.

SCHÜRCH (O.) et WINTERSTEIN (A.). — *Z. Krebsforsch.*, 42, 76, 1935.

— *Hoppe Seyler's Zeitschrift Für Physiol. Chem.*, 1935, CCXXXVI, p. 79.

SEELIG. — *Am. J. cancer*, 1934, p. 827.

SEELIG (Mg.) et ZOLA COOPER. — A Review of the recent literature of tar cancer (1927-1931 inclusive). *Am. J. cancer*, 1933, vol. XVII, n° 3, p. 590.

SHEAR (M. J.). — Studies in carcinogenesis. *Am. J. cancer*, févr. 1936, p. 322.

SLYE (Maud). — *Am. J. cancer*, t. 15, juill. 1931, p. 1361.

SHÛ UNO. — *Trans. Jap. Path. Soc.*, 22, 932-934, 1932.

SIMÕES-RAPOSO. — *C. R. Soc. de biol.*, 98, 997, 1928.

TAKAOKI (S.), TOMIZO YOSHIDA. — *Virchows Arch. f. path. Anest.*, 295, p. 175, 1935.

TEDESCHI. — *Tumori*, 16, 101, 1930.

TROMPETTE (P.). — Etude synthétique de l'action cancérigène du goudron. Thèse Nancy, 1935.

TSUTSUI (H.). — *Gaun*, 12, 17, 1918.

TUCHMANN (M. H.) et DEMAY (M.). — *C. R. Soc. de biol.*, 14 nov. 1936, p. 639 et 686.

TWORT (C. C.) et FULTON (J. D.). — *J. Path. Bact.*, 1930, 33, p. 119.

— *J. Path. Bact.*, 1929, 32, p. 149.

— *Z. f. Krebsforschung*, 1932, 35, p. 543.

TWORT (C. C.) et ING (H. R.). — *Lancet*, 1928, 1, p. 752.

- TWORT (C. C.) et TWORT (J. M.). — *Lancet*, n° 5837, 30 nov. 1933, p. 1226.
- ULMANN (F.) et FETVADJIAN (A.). — *Ber. deuts. chem. ges.*, 1903, vol. 36, p. 1027.
- VASSILIADIS (W.). — *C. R. Soc. de biol.*, 1934, p. 1241.
— *C. R. Soc. de biol.*, 1935, t. 118, n° 14, p. 1483.
- VLÉS-COULON (A. DE) et UYO (A.). — Académie des sciences, 16 j. 1934. *La presse médicale*, n° 74, 15 sept. 1934.
- VELLIZ (L.). — *Journ. de pharm. et de chimie*, 1934, p. 77.
— *Paris médical*, 1934, p. 245.
- WATANABE (S.). — *Gann*, 28, p. 314, 1934.
- WIELAND et DANE. — *Z. physiol. chem.*, 1932, 210, 268; *ibid.*, vol. 219, p. 240.
- WINTERSTEIN (A.), SCHÖN (v. K.). — *Naturwiss.*, 13, 237, 1934.
- WINSTERTEIN (A.), VETTER (H.) SCHÖN (v. K.). — *Ber. chem. ges.*, 68 p., 1074, 1935.
- WINTERSTEIN (A.) et VETTER (v. H.). — *Diese Z.*, 230, 169, 1934.
- YAMAGIWA et ITCHIKAWA. — *Mitteilungen aus der med. Facultät Zu Tokyo*, 1917, 17, 63.
- YOSHIDA. — *Trans. Soc. path. Jap.*, 24, 523, 1934.

